

## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Д.м.н. А.Н. КОРЖ

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Рассматриваются современные подходы к коррекции эндотелиальной дисфункции при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Показаны механизмы действия лекарственных средств, улучшающих функциональное состояние эндотелия, связь между клинической эффективностью препаратов и их способностью уменьшать дисфункцию эндотелия. Сделан вывод, что данные о роли дисфункции эндотелия определяют эффективность методов лечения, основанных на улучшении функционального состава эндотелия.**

Воздействия, направленные на улучшение функции эндотелия, сфокусированы на одном или более сердечно-сосудистых факторах риска, способных ее вызывать: гипертонии (ингибиторы АПФ, антагонисты кальция); гиперхолестеринемии (статины, ЛПНПаферез); курении (отказ от него); окислении (антиоксидантные витамины С и Е); дефиците эстрогенов у женщин (заместительная терапия эстрогенами). Положительно на функцию эндотелия воздействуют физическая нагрузка, снижение уровня холестерина в сыворотке крови, добавление L-аргинина и фолиевой кислоты.

Можно назвать следующие воздействия, улучшающие эндотелиальную функцию: соблюдение диеты; физические упражнения; отказ от курения; гиполипидемическая терапия; антиоксиданты; заместительная терапия эстрогенами у женщин после менопаузы; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; L-аргинин; фолиевая кислота; генная терапия.

**Гиполипидемические препараты.** Эндотелийзависимая вазодилатация нарушена у больных атеросклерозом, и нарушения в липидном спектре ассоциируются с эндотелиальной функцией. Следовало бы ожидать, что гиполипидемическая терапия восстанавливает или улучшает эндотелиальную функцию. Действительно, для нескольких типов гиполипидемических агентов показана их способность улучшать нарушенную эндотелийзависимую вазодилатацию. При изучении воздействия холестирамина на эндотелийзависимую вазодилатацию эпикардиальных коронарных артерий у пациентов с гиперхолестеринемией нарушенная реакция на ацетилхолин восстанавливалась после 6 мес лекарственной терапии и холестеринснижающей диеты. Степень нарушения вазомоторной реакции зависела от уровня холестерина после терапии [1].

Результаты наблюдений за длительным применением ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) при различных формах гиперхолестеринемии, атеросклероза, а также у пациентов без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний были и остаются поистине триумфальными — этот класс препаратов приводит к достоверному снижению риска развития атеросклероза у здоровых лиц и предотвращает многие сосудистые осложнения при различных формах ИБС. Однако исчерпывающего объяснения столь впечатляющей эффективности статинов пока не найде-

но — ожидаемый эффект от простого снижения уровня холестерина плазмы был гораздо меньшим. Кроме того, снижение риска острых коронарных осложнений под влиянием статинов отмечалось раньше существенного изменения уровней липидов плазмы.

Многочисленные исследования последних лет позволяют с уверенностью говорить о значимом влиянии статинов на структуру и функцию эндотелиоцитов и эндотелия в целом, а также на гладкомышечный слой сосудистой стенки, что, несомненно, является важнейшим механизмом действия этих лекарственных средств. Доказано, что назначение симвастатина лицам с гиперхолестеринемией, но без признаков сердечно-сосудистых заболеваний приводит к улучшению исходно нарушенной эндотелиальной функции, оцениваемой по вазодилаторной реакции на ацетилхолин уже в течение 1 мес приема 20 мг симвастатина в сутки. При этом улучшение функции эндотелия на фоне приема симвастатина не зависит от сопутствующего снижения уровня холестерина плазмы [2].

В ходе изучения влияния симвастатина на эндотелий при гиперхолестеринемии оказалось, что не зависимо от влияния на холестерин препарат значительно улучшает барьерную функцию эндотелиоцитов в отношении окисленных ЛПНП, предотвращает тромбининдуцируемую перестройку эндотелиального актинового цитоскелета и активацию адгезивных свойств эндотелиоцитов, а также существенно снижает проницаемость сосудистой стенки в целом. При этом значение активации синтеза NO и внутриклеточного цАМФ в благоприятном влиянии симвастатина не оказалось первостепенным, как можно было предполагать [3].

Становится очевидно, что нелинейная зависимость благоприятного влияния статинов на структуру и функцию эндотелия от уровня холестерина плазмы обусловлена более тонкими механизмами. В этой связи значительный интерес представляет изучение способности статинов к угнетению локального синтеза холестерина в сосудистой стенке. Существенную роль играет и торможение статинами способности гладкомышечных клеток к миграции в субэндотелиальный слой в зонах поражения эндотелия с последующей пролиферацией. Как известно, это одно из первых звеньев формирования атеросклеротической бляшки [4; 5].

Американские исследователи обнаружили, что симвастатин посредством активации секреции эндо-

телием NO и некоторых факторов роста способен стимулировать ангиогенез в ишемизированных тканях, что также является потенциально важным механизмом действия симвастина [6].

**Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)** оказывают специфическое воздействие, улучшающее нарушенную эндотелийзависимую вазорелаксацию. Имеются доказательства, что долгосрочное лечение ИАПФ уменьшает дисфункцию эндотелия аорты [7]. Предварительные данные, полученные при наблюдении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), позволяют предположить, что увеличение кровотока в предплечье, вызываемое приемом эналаприла, опосредуется простагландинами, так как эффект эналаприла ослаблялся предшествующим назначением индометацина и аспирина [8], а содержание брадикинина и NO оставалось неизменным.

Поскольку назначение аспирина ослабляло полезный эффект эналаприлата (тогда как L-NMMA не оказывал влияния), исследователи предположили, что положительное влияние эналаприлата на ацетилхолин-индуцированное повышение кровотока модулируется факторами, образующимися в процессе метаболизма простагландинов [9]. В другой работе [10] терапия ИАПФ периндоприлом в течение 3 мес улучшала сосудистую функцию у больных с ХСН, не леченных аспирином. В этом исследовании 8 из 13 пациентов перешли из III во II функциональный класс по классификации NYHA. Первоначально у всех больных отмечалось снижение вызванного ацетилхолином кровотока в предплечье. Лечение периндоприлом в течение 3 мес приводило к достоверному улучшению кровотока у всех пациентов с клиническим улучшением. У этих больных плазменные уровни растворимой молекулы адгезии сосудистых клеток значительно понижались после долгосрочной терапии ИАПФ. В противоположность этому периндоприл не оказывал влияния на реакции ацетилхолин-индуцированного кровотока и уровни растворимой молекулы адгезии сосудистых клеток у больных с неизменившимся клиническим статусом после долгосрочной терапии. Положительный эффект ИАПФ на эндотелийзависимую, опосредуемую мускариновыми рецепторами вазодилатацию и уровни растворимой молекулы адгезии сосудистых клеток (как маркер эндотелиальной активации), следовательно, ассоциируется с клиническим улучшением у больных с ХСН.

Было показано, что ИАПФ квинаприлат в острой пробе улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию периферических артерий вследствие увеличения доступности NO [11], тогда как эналаприлат не имеет такого эффекта. Поскольку используемые дозы квинаприлата и эналаприлата являлись эквипотенциальными в ингибировании превращения ангиотензина I в ангиотензин II, приведенные результаты позволяют предположить существование различий между разными ИАПФ в их способности улучшать эндотелийзависимую вазодилатацию. Возможное объяснение этого наблюдения состоит в том, что квинаприлат обладает высоким сродством к тканевому АПФ по сравнению с эналаприлатом. Указанные различия отмечены также

на протяжении долгосрочного применения квинаприлата и эналаприлата.

**Антагонисты рецепторов ангиотензина II.** Идентифицированы по меньшей мере два подтипа рецепторов ангиотензина II — AT<sub>1</sub> и AT<sub>2</sub>. Подтип AT<sub>1</sub>-рецепторов вовлечен в вазоконстрикторные реакции на ангиотензин II. Блокирование этого эффекта приводит к вазодилатации и уменьшению задержки натрия и воды. Влияние антагониста AT<sub>1</sub>-рецепторов лозартана на артериальное давление сравнивалось с эффектом β-блокаторов, антагонистов кальция и ИАПФ. Гипотензивный эффект лозартана оказался эквивалентным гипотензивному эффекту других лекарственных препаратов. В отличие от ИАПФ блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на уровне рецепторов к ангиотензину II не затрагивает брадикининовую систему. Следовательно, отсутствие преимуществ антагонистов ангиотензина II связано с потерей полезных вазодилатирующих и ингибирующих рост эффектов, ассоциированных с брадикинином.

Продемонстрированы важные взаимосвязи между эндотелином-1 и РААС. Показано, что ангиотензин II способствует высвобождению эндотелина-1 из эндотелиальных и мезангиальных клеток в культуре [12]. Стимуляция ангиотензином II продукции эндотелина-1 позволяет рассматривать его как усилитель прессорных эффектов РААС.

В свою очередь, эндотелин-1 также стимулирует секрецию эндотелина-1 и активность АПФ в эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клетках, если предположить, что он может индуцировать синтез ангиотензина II в сосудистой стенке. Этот синтез происходит по не зависимому от АПФ пути, так как констрикторный эффект эндотелина-1 не изменялся под влиянием ИАПФ каптоприла. Следовательно, эндотелин-1 мог бы стимулировать активность отличных от АПФ ферментов, например химазы [13].

Механизм, лежащий в основе снижения содержания эндотелина-1 при терапии АРАП, связан с вовлечением NO. Показано, что NO опосредует гипотензивный эффект лозартана [14] и принимает участие в реализации почечных гемодинамических эффектов при острой пробе с лозартаном [15].

Повышение концентрации цГМФ, возможно, является следствием воздействия ангиотензина II на AT<sub>2</sub>-рецепторы и стимуляции образования NO, поскольку при применении специфических антагонистов AT<sub>1</sub>-рецепторов локально образуемый ангиотензин II мог бы связываться с неблокированными AT<sub>2</sub>-рецепторами и затем стимулировать синтез NO. Кроме того, улучшению эндотелиальной дисфункции на фоне лечения АРАП способствует снижение формирования циклооксигеназозависимых эндотелиальных констрикторных факторов и блокада продукции свободных радикалов кислорода.

**L-аргинин** является аминокислотой, которая под влиянием фермента NO-синтазы превращается в NO. В некоторых экспериментальных и клинических исследованиях L-аргинин назначался при патофизиологических состояниях, которые, возможно, связаны с относительным дефицитом NO. В этих исследованиях L-аргинин улучшал эндотелиальную функцию

в коронарном и периферическом кровообращении больных с гиперхолестеринемией [16] и некоторыми другими сердечно-сосудистыми нарушениями, связанными с эндотелиальной дисфункцией. Более того, экспериментальные данные показали, что L-аргинин предупреждает развитие атеросклероза [17].

Адгезия моноцитов к эндотелию представляет ранний и важный этап в атерогенезе. Из исследований *in vitro* очевидно, что L-аргинин влияет на этот процесс. Более того, инкубирование эндотелиальных клеток человека в средней оболочке сосуда, содержащих L-аргинин, уменьшало адгезию моноцитов к монослою эндотелиальных клеток. Сниженная экспрессия внутриклеточной молекулы адгезии-1 отмечалась также при использовании L-аргинина [18]. Этот эффект, наблюдаемый только при инкубации клеток эндотелия с L-аргинином в течение 24 ч, дает основание предполагать, что механизм его связан с эндотелиальными клетками в большей степени, чем с моноцитами, и что этот механизм не изменяется за короткое время. Кроме того, L-аргинин уменьшал агрегацию тромбоцитов у людей. Положительными эффектами L-аргинина являются также улучшение эластичности артерий и снижение уровня эндотелина в крови.

**Антиоксиданты.** При отсутствии антиоксидантов образуются реактивные формы кислорода, являющиеся источником дальнейшего формирования свободных радикалов, что может привести к неконтролируемой цепной реакции. Природные антиоксиданты — витамин E, бета-каротин и ликопен — могут захватывать свободные радикалы и, таким образом, предотвращать цепную реакцию. Более мощным антиоксидантом, чем витамин E, является пробукол, предупреждающий окисление ЛПНП и вызывающий антиатерогенный эффект.

Основываясь на экспериментальных моделях диабета, можно утверждать, что свободные радикалы кислорода играют важную роль в нарушении сосудистой реактивности, вторичной по отношению к эндотелиальной дисфункции. Поэтому назначение антиоксиданта представляет собой логическую потенциальную терапевтическую стратегию. Действительно, витамин C, назначаемый перорально (2 г) или путем внутриартериальной инфузии (24 мг/мин), улучшал эндотелиальную функцию у больных ИБС [19] и с диабетом [20] соответственно. Подобные результаты зафиксированы у курильщиков [21] и больных с застойной сердечной недостаточностью [22].

Таким образом, подтверждается гипотеза о том, что наличие повышенных количеств свободных радикалов способствует нарушению сосудистой реактивности. Механизм этого явления не полностью выяснен, но включает сниженный синтез или высвобождение NO либо повышенную инактивацию NO свободными радикалами кислорода.

**Фолиевая кислота** является членом семейства витамина B, снижающим уровень гомоцистеина путем индуцирования ферментов, метаболизирующих метионин. Гипергомоцистеинемия ассоциируется с развитием эндотелиальной дисфункции. Согласно предварительным данным [23] добавление фолиевой кислоты улучшает эндотелиальную функцию у лиц с гипергомоцистеинемией. У 17 здоровых лиц с по-

вышенным содержанием гомоцистеина пероральное назначение фолиевой кислоты (10 мг/день) в течение 8 нед значительно повышало уровень фолатов ( $p < 0,001$ ) и улучшало эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии в сравнении с плацебо ( $p < 0,0001$ ). Поскольку гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития атеросклероза, использование фолиевой кислоты не только улучшает функцию эндотелия, но и может оказывать потенциально положительное влияние на атерогенез.

**Заместительная гормональная терапия.** Целесообразность использования заместительной терапии эстрогенами у женщин после менопаузы имеет достаточно как сторонников, так и противников. Между тем консенсус в вопросе эффективности эстрогенов имеет жизненно важное значение для огромного количества женщин во всем мире. Эпидемиологические исследования показывают, что заместительная терапия эстрогенами снижает риск первого кардиоваскулярного события на 50% у прежде здоровых женщин после менопаузы, полезный эффект может быть выраженным и у женщин с ИБС.

Наиболее доказанным эффектом эстрогенов является их благоприятное влияние на плазменные липопротеины — повышение уровня холестерина ЛПВП и понижение — ЛПНП. Эстрогены также снижают содержание липопротеина (а). Однако эти изменения в метаболизме липидов могут объяснить менее чем 50% наблюдаемых положительных эффектов заместительной терапии эстрогенами при снижении риска ИБС, в связи с чем необходимо учитывать и другие эффекты эстрогенов в сосудистой стенке.

Эстрогены обладают независимыми кардиопротекторными эффектами, например оказывают прямое ингибиторное воздействие на атерогенез, тромбоз и вазоспазм. Предполагается, что эстрогены имеют повышенный фибринолитический потенциал. Уровни связанных факторов сравнивались после менопаузы у женщин, получавших и не получавших эстрогены. В первом случае отмечены более низкие уровни фибриногена, более высокие уровни антигена тканевого активатора плазминогена и более низкие уровни ингибитора тканевого активатора плазминогена. Эстрогены также способствуют антиоксидантной активности, улучшают эндотелиальную функцию и эластичность сосудов. Из этого следует, что эстрогены могут снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний путем комплексного влияния на различные механизмы — вызывая благоприятные изменения в липидном спектре крови и системе фибринолиза, улучшая функцию эндотелия и оказывая антиоксидантное действие [24].

Физиологические уровни эстрогенов улучшают функциональную способность эндотелия коронарных артерий у женщин после менопаузы.

Несколько потенциальных механизмов быстрого эффекта имеют несущественное значение: уменьшение размера бляшки, изменения в концентрации липидов плазмы, влияние на рецепторы к эстрогенам на сосудистой гладкой мышце. Предполагается, что эстрогены оказывают прямое воздействие на эндотелий, возможно, путем снижения перекисного окисления липидов в атеросклеротической артериальной стенке. Действие

эстрогенов может быть связано со стимуляцией образования NO.

**Генная терапия.** В будущем терапевтические стратегии лечения сосудистых нарушений, возможно, будут направлены на молекулярные и генетические нарушения, инициирующие патофизиологический процесс. Имеются сообщения об использовании генного трансфера для ингибирования гиперплазии интимы, обычно наблюдаемой при таких сосудистых заболеваниях, как атеросклероз, васкулопатии и рестеноз после баллонной ангиопластики. После поражения эндотелия каротидной артерии у крыс при баллонной ангиопластике использование генной трансферной техники *in vivo* для переноса ДНК, кодирующей синтазу оксида азота в эндотелиальную клетку, вызывало восстановление экспрессии синтазы оксида азота в сосудистой стенке. Это приводило к продуцированию NO на уровне, наблюдаемом в нормальных нелеченных сосудах. Кроме того, повышалась сосудистая реактивность поврежденного сосуда. Гистологическое обследование спустя две недели после генного трансфера показало 70% уменьшение области неоинтимы, что свидетельствует о снижении ее гиперплазии. Несмотря на то что каротидная модель крысы не рассматривается как образцовая модель заболеваний человека, результаты этого исследования являются прямым доказательством того, что эндотелиальный NO — важный ингибитор гиперплазии неоинтимы *in vivo*. Изучение генного трансфера в других моделях на животных сосудистого повреждения свидетельст-

вует о потенциальной эффективности использования этого подхода для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Действие квинаприлата и каптоприла на ангиогенез исследовалось в эксперименте на кроликах. Индекс кровяного давления, вазореактивность к агонистам (ацетилхолину и нитропруссиду), ангиографические данные формирования коллатералей и капиллярный индекс изучались на 10-й день. Затем животные рандомизировались для получения либо внутриартериальной инъекции сосудистого эндотелиального фактора роста как позитивного контроля, либо ежедневных инъекций квинаприлата или каптоприла, и измерения повторялись на 40-й день. Несмотря на достижение эквивалентных сывороточных уровней двух ингибиторов АПФ, при назначении квинаприла наблюдалось значительное ( $p < 0,01$ ) повышение всех параметров по сравнению с каптоприлом. Изменения при использовании квинаприла были сопоставимы с изменениями после инъекции сосудистого эндотелиального фактора роста. Эти результаты показывают, что ингибитор АПФ квинаприл стимулирует ангиогенез *in vivo* [25].

Таким образом, в настоящее время доказано, что улучшение эндотелиальной функции является важным механизмом реализации клинической эффективности сердечно-сосудистых средств. Данные о роли дисфункции эндотелия определяют перспективность дальнейших исследований по созданию методов лечения, основанных на улучшении функционального состояния эндотелия.

#### Литература

1. *Leung W.-H., Lau C.-P., Wong C.-K.* Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients // *Lancet*.— 1993.— Vol. 341.— P. 1496–1500.
2. *O'Driscoll G., Green D., Taylor R.R.* Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month // *Circulation*.— 1997.— Vol. 95.— P. 1126–1131.
3. *Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M.* Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // *Ibid.*— 2000.— Vol. 101.— P. 1899–1906.
4. Additive effects of Simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients / *G. Tonolo, M.G. Melis, M. Formato et al.* // *Eur. J. Clin. Invest.*— 2000.— Vol. 30.— P. 980–987.
5. Simvastatin improves disturbed endothelial barrier function / *G.P. van Nieuw Amerongen, M.A. Vermeer, P. Negre-Aminou et al.* // *Circulation*.— 2000.— Vol. 102.— P. 2803–2809.
6. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase act and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals / *Y. Kureishi, Z. Luo, I. Shiojima et al.* // *Nat. Med.*— 2000.— Vol. 6.— P. 1004–1010.
7. Comparative study of ACF inhibition, angiotensin II, antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease / *T.J. Andersen, E. Elstein, H. Haber, F. Charbonneau* // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2000.— Vol. 35.— P. 60–66.
8. Enalapril-induced vasodilation is attenuated by indomethacin in congestive heart failure and completely abolished in normal subjects / *H. Hirsch, R. Bijou, J. Yuen et al.* // *Circulation*.— 1993.— Vol. 88.— P. 1293.
9. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelium-dependent peripheral vasodilation in patients with chronic heart failure / *M. Nakamura, T. Funokoshi, N. Arakawa et al.* // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1994.— Vol. 24.— P. 1321–1327.
10. Effect of long-term angiotensin-converting enzyme inhibition on vascular function in patients with chronic heart failure / *M. Jeserich, L. Pape, H. Just et al.* // *Am. J. Cardiol.*— 1995.— Vol. 76.— P. 1079–1082.
11. ACE inhibition with quinapril improves endothelial function in patients with chronic heart failure due to increased availability of nitric oxide: potential role of affinity to tissue ACE / *B. Hornig, N. Arakawa, D. Haussmann et al.* // *Circulation*.— 1997.— Vol. 96.— P. 1671.
12. Regulation of endothelin-1 mRNA by angiotensin II in rat heart endothelial cells / *B.H.L. Chua, C.C. Chua, C.A. Diglio et al.* // *Biochim. Biophys. Acta.*— 1993.— Vol. 1178.— P. 201–206.
13. Effect of endothelin on angiotensin converting enzyme activity in cultured vascular smooth muscle cells / *M. Moroi, M. Fukazawa, M. Ishikawa et al.* // *Gen. Pharmacol.*— 1996.— Vol. 27.— P. 463–465.
14. Losartan reduces phenylephrine constrictor response in aortic rings from spontaneously hypertensive rats: role of nitric oxide and angiotensin II type 2 receptors / *R. Maeso, J. Navarro-Cid, R. Munoz-Garcia et al.* // *Hypertension*.— 1996.— Vol. 28.— P. 967–972.
15. Acute renal excretory actions of losartan in spontaneously hy-

- pertensive rats: role of AT<sub>2</sub> receptors, prostaglandins, kinins and nitric oxide / R. Munoz-Garcia, R. Maeso, E. Rodrigo et al. // *J. Hypertens.*— 1995.— Vol. 13.— P. 1779–1784.
16. L-arginine improves endothelial-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans / M.A. Creager, S.J. Gallagher, X.J. Girend et al. // *J. Clin. Invest.*— 1992.— Vol. 90.— P. 1248–1253.
  17. Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit / J.P. Cooke, A.H. Singer, P. Tsao et al. // *Ibid.*— P. 1168–1172.
  18. L-arginine reduces monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial expression of cell adhesion molecules / M.R. Adams, W. Jessup, D. Hailstones et al. // *Circulation.*— 1997.— Vol. 95.— P. 662–668.
  19. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease / G.N. Levine, B. Frei, S.N. Koulouris et al. // *Ibid.*— 1996.— Vol. 93.— P. 1107–1113.
  20. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus / H.H. Ting, F.K. Timimi, K.S. Boles et al. // *J.Clin.Invest.*— 1996.— Vol. 97.— P. 22–28.
  21. Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers / C. Weber, W. Erl, K. Weber et al. // *Circulation.*— 1996.— Vol. 93.— P. 1488–1492.
  22. Vitamin C improves endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure / B. Hornig, N. Arakawa, C. Kohler et al. // *Ibid.*— 1998.— Vol. 97.— P. 363–368.
  23. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans / K.S. Woo, P. Chool, Y.I. Lolín et al. // *Ibid.*— 1997.— Vol. 96.— P. 2542–2544.
  24. Cardiovascular disease in women: a statement for health-care professionals from the American Heart Association / L. Mosca, J.E. Manson, S.E. Sutherland et al. // *Ibid.*— P. 2468–2482.
  25. Angiotensin converting enzyme inhibition with quinaprilat stimulates angiogenesis in a rabbit model of hindlimb ischemia / J.-E. Fabre, A. Rivard, M. Margnin et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1997.— Vol. 31. Suppl. A.— P. 239A.

Поступила 25.09.2003

#### PHARMACOTHERAPEUTIC APPROACHES TO RESTORATION OF ENDOTHELIAL FUNCTION

A.N. Korzh

#### S u m m a r y

Current approaches to correction of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases are discussed. The mechanisms of action of drugs, which improve the functional state of the endothelium, interrelation between clinical efficacy of the drugs and their capability to reduce endothelium dysfunction are shown. It is concluded that the data about the role of endothelium dysfunction determine the prospects of therapeutic methods based on improvement of the functional state of the endothelium.