

Фармакокоррекции редокс-потенциала плазмы и дисфункции эндотелия при сердечной недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца

Донецкая О.П.^{1*}, Тулупова В.А.¹, Шульдешова Н.В.¹, Федорова М.М.²

¹Клиническая больница № 1 Управления делами Президента России. Москва, Россия, ²ТБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Цель. Изучить роль снижения редокс-потенциала и возможности его фармакокоррекции в развитие эндотелиальной дисфункции при ХСН.

Материал и методы. В когортное, проспективное, рандомизированное исследование включены 73 больных с ХСН, обусловленной ИБС и артериальной гипертензией, средний возраст больных 59,2±5,9 лет. Симптомы ХСН I функционального класса (ФК) наблюдались у 9, II ФК – у 21, III ФК – у 23 и IV ФК по NYHA – у 11 больных. После проведения обследования больные были рандомизированы на 2 группы (гр.), больным основной гр. (ОГ) дополнительно к проводимой терапии был назначен аденоцин в дозе 2 ампулы в 70 мл 5 % глюкозы внутривенно капельно в течение 40 мин, в течение 10 сут.

Результаты. Впервые показана динамика изменения редокс-потенциала и суммы пиридиновых нуклеотидов в зависимости от ФК ХСН, обусловленной ИБС. Установлено, что снижение

редокс-потенциала опережает изменения в общем содержании пиридиновых нуклеотидов, и, в отличие от традиционной терапии, аденоцин повышает редокс-потенциал и содержание эндотелиального сосудистого фактора роста, снижает уровень эндотелина-1 и активность НАДН-оксидаз.

Заключение. Терапия аденоцином, впервые содержащим восстановленную форму НАД, в сочетании с сердечным гликозидом и инозином, в отличие от традиционной терапии, существенно повышает редокс-потенциал клетки при ХСН, что может иметь большое значение в стимуляции ангиогенеза и деремоделирования эндотелия.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, редокс-потенциал, эндотелиальная дисфункция, аденоцин, никотинамидадениндинуклеотид.

Поступила 19/12-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 54-58

Pharmacological correction of plasma redox potential and endothelial dysfunction in ischemic heart failure

Donetskaya O.P.^{1*}, Tulupova V.A.¹, Shuldesheva N.V.¹, Fedorova M.M.²

¹Clinical Hospital No. 1, Russian Federation President's Administration. Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Post-Diploma Education. Moscow, Russia

Aim. To study the role of plasma redox potential reduction in the development of endothelial dysfunction (ED) among patients with chronic heart failure (CHF) and to investigate the potential of its pharmacological correction.

Material and methods. This randomised cohort study included 73 patients with CHF, due to coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension. Mean age of the participants was 59,2±5,9 years. Functional Class (FC) I CHF was registered in 9 patients, FC II CHF in 21, FC III CHF in 23, and FC IV CHF in 11. After the baseline examination, all participants were randomised into two groups. The main group (MG) received standard therapy plus adenocin (2 ampoules in 70 ml 5% glucose, intravenously) for 10 days.

Results. For the first time, the dynamics of redox potential and total pyridine nucleotide levels was assessed in relation to the FC of

ischemic CHF. Redox potential reduction preceded the changes in the total pyridine nucleotide levels. In contrast to standard therapy, adenocin increased plasma redox potential and endothelial growth factor levels, while reducing endothelin-1 concentrations and NADPH oxidase activity.

Conclusion. Combination therapy with adenocin – a unique medication of reduced NAD form, cardiac glycoside, and inosine, in contrast to standard treatment, significantly increased cellular redox potential in CHF, which could play an important role in angiogenesis stimulation and reverse endothelial remodelling.

Key words: Coronary heart disease, heart failure, redox potential, endothelial dysfunction, adenocin, nicotinamide adenine dinucleotide.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 54-58

За последние десятилетия в терапии ХСН был достигнут заметный прогресс: получены доказательства благоприятного влияния на прогноз больных целого ряда лекарственных средств, сердечных гликозидов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторов (β-АБ); обновляется алгоритм диагностики СН; активно внедряются в клиническую практику немедикаментозные методы лечения таких больных: кардиоресинхро-

низация, имплантация кардиовертера-дефибриллятора, ультрафильтрация, использование устройств для временной поддержки сердечной функции, трансплантация сердца; рекомендован к широкому применению метод диагностики – определение в крови уровней мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide, BNP) и терминального участка его предшественника (NT-proBNP) [8]. К настоящему времени в изучении ХСН наметились достаточно важ-

© Коллектив авторов, 2012

e-mail: odonetskaya@rambler.ru

[*]Донецкая О.П. (*контактное лицо) – зав. отделением кардиологии, ¹Тулупова В.А. – врач-кардиолог отделения кардиологии, ¹Шульдешова Н.В. – врач-кардиолог отделения кардиологии, ²Федорова М.М. – доцент кафедры клинической и лабораторной диагностики].

ные достижения и тенденции значительного усовершенствования тактики ведения больных, от больных с небольшой асимптомной систолической дисфункцией до пациентов с тяжелой декомпенсированной СН. Доказательная медицина позволила пересмотреть многие из используемых подходов, расставить акценты, отдать приоритет препаратам и методам лечения, влияющим, прежде всего, на выживаемость больных [8,18,24,25].

Одними из самых сложных для клинической практики вопросов остается разработка рациональной стратегии лечения пациентов с тяжелой СН, резистентной к стандартной терапии диуретиками, борьба с электролитными нарушениями, ведение СН на фоне ряда сопутствующих заболеваний: сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), мерцательной аритмии (МА), хронической почечной недостаточности (ХПН) и др. По данным Европейского исследования EUROHEART FAILURE II, Американского регистра ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) и OPTIMISE-HF (Organized Program To Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) ИБС встречается у ~ 62 % больных с ХСН, АГ — у 68 %, МА у > 40 %, СД — у трети, хроническая болезнь почек (ХБП) — у 20 % [18]. Внутрибольничная летальность пациентов с ХСН, госпитализированных по поводу ее декомпенсации, достигает 4-9 %, 3-месячная летальность варьирует от 13 % до 18 %, полугодовой риск повторной госпитализации по этой же причине составляет 36-45 % согласно результатам EUROHEART FAILURE II, ADHERE, OPTIMISE-HF. Среди декомпенсированных пациентов, которым не может быть выполнена трансплантация сердца, летальность в течение года достигает 75 %, а при непереносимости терапии ИАПФ, в связи с выраженной почечной недостаточностью, и/или β -АБ, не может проводиться при нестабильной гемодинамике, риск смерти еще выше. Согласно данным исследования POSH (Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure) (2006) ~ 20-30 % больных, госпитализирующихся по поводу декомпенсации СН, не переносят блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Продолжительность жизни среди больных с декомпенсированной СН, зависящих от инотропных средств, составляет в среднем 3,2 мес. [7,8,18]. Нарастающая симптоматика застойных явлений, плохо поддающаяся коррекции с помощью обычной терапии, обуславливает прогрессирующее ухудшение состояния, резко ограничивает активность пациента, увеличивает функциональный класс (ФК) СН, требует повторных госпитализаций и, если не предпринять экстраординарных мер (выполнить трансплантацию сердца, использовать устройства для временной поддержки функции сердца), приводит к смерти.

Эксперты ESC (European society of Cardiology) полагают, что ближайшие 5-10 лет будут ознаменова-

ны значительными достижениями в области лечения СН, вполне возможно, что уже через 1-2 года в арсенале клиницистов появятся новые эффективные препараты или будут рекомендованы новые схемы ведения больных с использованием уже известных лекарственных средств. Особенно актуальным является изучение инотропных препаратов, как дигиталиса, так и ингибиторов фосфодиэстеразы III типа (если будет подтверждено отсутствие их негативного влияния на выживаемость), улучшающих симптоматику (уменьшают одышку, увеличивают переносимость физической нагрузки (ФН) и т. д.) [8]. В США стратегия, направленная на широкое внедрение инотропных средств, активно используется с конца прошлого века, и есть все основания полагать, что и в европейских странах в ближайшем будущем будет сделан акцент на таком подходе, прежде всего для пациентов с декомпенсированной СН.

Компенсаторно развиваемая при ХСН гипертрофия является состоянием выраженного истощения энергии в миокарде и ремоделирования митохондрий, системы энергетического обеспечения клетки [7, 12]. Источники и механизмы образования активных форм кислорода (АФК) в кардиомиоцитах (КМЦ) и других клетках, как и функционирование восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотид фосфата (НАДФН)-зависимого механизма продукции АФК при ХСН остаются не до конца изученными [15, 19]. НАДФН-оксидазы являются мультикомпонентным ферментным комплексом, содержащим мембрано-связанный цитохром b_{558} , цитохромную субъединицу $p47^{phox}$ и $p67^{phox}$ и небольшой, гуанозинтрифосфат (ГТФ)-связанный белок $gac1$ [19]. Транслокация цитозольной регуляторной субъединицы в мембрану является необходимым условием активации оксидазы и образования АФК, тогда как взаимодействие $p67^{phox}$ с цитохромом b_{558} существенно для переноса электрона от НАДФН к O_2 с образованием O_2^- . $gac1$ и $p47^{phox}$ служат в качестве переносчиков $p67^{phox}$ в структуру мембраны. В НАДФН-оксидазном комплексе критическим процессом активации рассматривается преацетилирование $gac1$ по СООН-терминальному остатку, что сопровождается транслокацией через мембрану и обмен гуанозиндифосфата (ГДФ) на ГТФ в регуляторном домене. Кроме рассмотренной активации НАДФН-оксидазы активация $gac1$ -ГТФазы медирует гипертрофию КМЦ в экспериментальных системах [9,10,14-16].

Целью настоящей работы было исследование взаимосвязи между уровнем редокс-потенциала плазмы и выраженностью дисфункции эндотелия с ФК ХСН, обусловленной ИБС, а также исследование фармакотерапевтической коррекции этих нарушений.

Материал и методы

Дизайн клинического исследования.

В исследование включены 73 больных ИБС и АГ, средний возраст $59,2 \pm 5,9$ лет.

Таблица 1

Содержание никотинамидных коферментов, и функция эндотелия у больных ИБС в зависимости от тяжести симптомов ХСН

| Показатель | Контроль | ХСН, ФК | | | |
|------------------------------------|-----------|------------|------------|-----------|------------|
| | | I | II | III | IV |
| Проходимое расстояние, м | 511±47 | 156±34 | 187±11* | 135±21 | 178±32 |
| НАД, нмоль/мг белка | 5,6±0,9 | 5,0±0,7 | 4,4±0,6* | 3,6±0,4 | 2,4±0,4 |
| НАДФ, нмоль/мг белка | 5,9±0,7 | 6,1±0,6 | 6,8±0,4* | 4,4±0,5 | 3,5±0,4 |
| НАД + НАДН, нмоль/мг белка | 11,5±0,9 | 11,1±0,7 | 11,2±0,6 | 8,0±0,5** | 5,9±0,6 |
| НАД/НАДН | 0,95±0,06 | 0,82±0,04* | 0,65±0,05* | 0,82±0,08 | 0,68±0,04* |
| Эндотелин-1, пкмоль/мл | 1,8±0,6 | 1,95±0,08 | 2,35±0,13* | 3,53±0,12 | 5,2±0,3* |
| Эндотелиальный фактор роста, пг/мл | 115±21 | 115±21 | 201±23** | 107±13 | 165±21* |

Примечание: * - сравнение до и после лечения, один знак $p < 0,05$, два знака $< 0,01$.

Критериями включения в когортное, проспективное исследование были: диагноз ИБС и ХСН в качестве ее осложнения устанавливали на основании клинической картины, результатов электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ), данных велоэргометрии (ВЭМ) (при отсутствии противопоказаний), наличие симптомов ХСН I-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), стабильное состояние на протяжении последних 3 мес., отсутствие острых респираторных заболеваний (ОРЗ), обострений болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Критериями исключения служили: нестабильное клиническое состояние, инфаркт миокарда (ИМ) в предшествующие 2 мес., нестабильная стенокардия, систолическое артериальное давление (САД) < 100 мм рт.ст., инсульт (МИ) в предшествующие 3 мес., развитие декомпенсации ХСН в последний мес., ОРЗ, клинически значимое хроническое обструктивное заболевание легких (ХОБЛ), тяжелые соматические болезни, острые цереброваскулярные расстройства, онкологические заболевания в анамнезе, перенесенное в ближайшие 6 мес. оперативное вмешательство, почечная недостаточность.

Симптомы ХСН I ФК наблюдались у 9, II ФК — у 21, III ФК — у 23 и IV ФК — у 11 больных. Все больные постоянно принимали ИАПФ, β -АБ, диуретики (Д), аспирин. После обследования больные были рандомизированы на 2 группы (гр.), больным основной гр. (ОГ) дополнительно к проводимой терапии был назначен аденоцин, содержащий никотинамидадениндинуклеотид, сердечный гликозид β -ацетилдигоксин, частичный β -адренергический агонист оксифедрин и метаболит инозин [1-6], в дозе 2 ампулы по 70 мл 5 % глюкозы внутривенно (в/в) капельно в течение 40 мин и 1 ампулу внутримышечно (в/м) в воде для инъекций через 8 ч, в продолжение 10 сут. У всех больных наблюдалась относительно небольшая дислипопроteinемия (ДЛП): концентрация общего холестерина (ОХС) в крови регистрировалась в среднем по гр. $6,44 \pm 0,23$, а содержание триглицеридов (ТГ) в пределах $1,87-2,36$ ммоль/л. Контрольную гр. (КГ) составили 9 добровольцев, без клинически значимых признаков нарушений сердечно-сосудистой деятельности согласно документированным данным клинических ЭКГ, ЭхоКГ исследований, а также отрицательным результатам ВЭМ пробы и нормолипидемией, при этом концентрация ОХС крови была равна $5,2 \pm 0,4$ ммоль/л, а уровень ТГ находился в пределах $0,9-1,35$ ммоль/л.

Венозную кровь из локтевой вены забирали по стандартной методике утром натощак не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Богатую тромбоцитами плазму получали путем дифференциального центрифугирования. Содержание пиридиновых нуклеотидов и активности НАДФН-оксидазы оценивали как описано в работах

[1-3]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста и эндотелин-1 определяли после предварительного замораживания плазмы сразу после взятия крови при -70°C и хранили при этой температуре до исследования. Содержание сосудистого эндотелиального фактора роста определяли с использованием коммерчески апробированной тест-системы VEGFELISA kit (Quantikine human VEGF; R&D Systems, Minneapolis, MN, U.S.A.), эндотелина-1 тест-системой R&D Systems for Human endothelin-1 Immunoassay (Великобритания). В тех же образцах активность АПФ оценивали с использованием тест-набора Sigma, MI. Погрешность результатов тестов не превышает 5 %.

При статистической обработке результатов использовали компьютерную программу Statistica 6.0, корреляционный анализ методами наименьших квадратов. Существенность различий средних оценивали с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Следует подчеркнуть, что рефрактерность к традиционной терапии проявляет не только сократительная функция сердца, но и релаксационная, а также электрическая активность миокарда и, что особенно важно, нарушенные биохимические процессы в миокарде [7,10,13,14]. Рациональная терапия ХНС остается нерешенной проблемой [12,13]. В конечном итоге выраженное ремоделирование системы энергетического обеспечения является строгим предиктором, как общей смертности, так и смертности от ССЗ, ведет к снижению выживаемости больных с ХСН [8].

В исследование впервые представлена динамика изменения редокс-потенциала и суммы пиридиновых нуклеотидов в зависимости от ФК ХСН, обусловленной ИБС (таблица 1). Показано, что снижение редокс-потенциала в плазме крови опережает изменения в общем содержании пиридиновых нуклеотидов и происходит уже при скрытой СН. Ранее было показано, что снижение содержания в зоне ишемии окисленных форм НАД и редокс-потенциала НАДН/НАДН является наиболее динамичным биохимическим процессом в миокарде: в первые 10-30 сек сократимость уменьшается на 60 % вследствие уменьшения содержания НАД, а после прекращения кровотока значение НАДН/НАД увеличивается в 10 раз, что указывает на быстрое развитие анаэробноза [14,21-23]. В результате уже кратковременная гипоксия и/или ишемия ведут к выраженной и немедленной перестройке митохондрий, что включа-

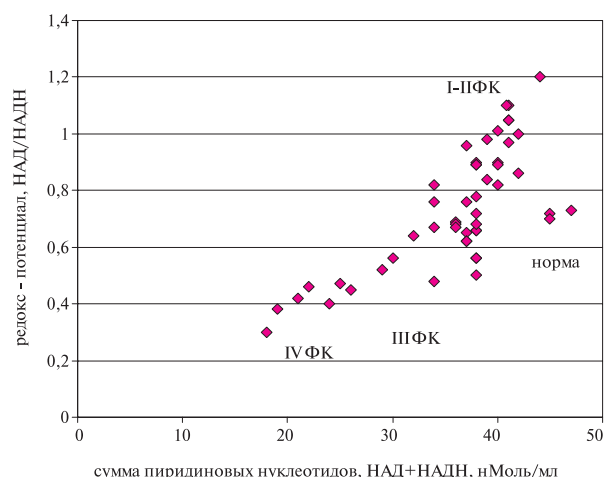


Рис. 1 Изменение редокс-потенциала и суммы пиридиновых нуклеотидов в зависимости от ФК ХСН у больных ИБС.

ет купирование синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в результате снижения редокс-потенциала НАД/НАДН и ингибирования дыхательной цепи [5-7,22]. С использованием многофакторного корреляционного анализа показана взаимосвязь редокс-потенциала НАД/НАДН плазмы крови с ФК ХСН, что позволяет сделать вывод о прогностическом значении маркера биоэнергетической недостаточности в динамике развития дисфункции левого желудочка (ЛЖ) (рисунок 2). Показано, что прогрессирование дисфункции ЛЖ сопровождается снижением редокс-потенциала НАД/НАДН, которое при ХСН I и II ФК не сопровождается одновременным снижением суммы пиридиновых нуклеотидов. Присоединение снижения общего пула пиридиновых нуклеотидов происходит при III ФК ХСН, характерным признаком перехода в IV ФК ХСН является снижение редокс-потенциала плазмы крови $< 0,4$ (таблица 1). Полученные данные о снижении редокс-потенциала имеют большое значение в аспекте современных представлений о роли молекулы НАД в качестве сигнальной молекулы многих жизненно-важных процессов, а не только основного кофермента дегидрогеназ цикла Кребса, переносчика электронов в окислительно-восстановительных реакциях кофактора процессов образования энергии [13,17,20-25].

Показано, что терапия аденоцином, впервые в медицине содержащем восстановленную форму НАД в сочетании с сердечным гликозидом и инозином, в отличие от традиционной терапии существенно повышает редокс-потенциал клетки, и снижает активность НАДН-оксидаз (таблица 2).

Спустя век после открытия кофакторной активности НАД, метаболизм НАД снова стал в центре внимания в связи с открывшимися большими потенциальными возможностями терапевтического значения ферментов, активность которых регулируется балансом между окисленной и восстановленной формой НАД. Снижение содержания НАД в КМЦ (клетке) ведет к нарушению многих сигнальных механизмов, регулируемых молекулой НАД (редокс-потенциалом) и НАД-зависимыми ферментами [16,23]: НАД-

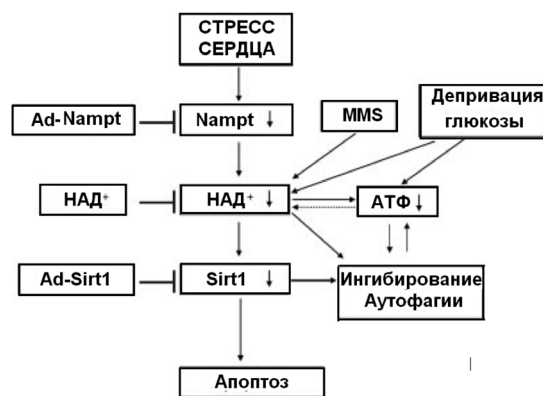


Рис. 2 Роль НАД в качестве сигнальной молекулы в развитии стрессорного воздействия в КМЦ [16].

киназы, ферменты аденозиндифосфат (АДФ)-рибозилирования, семейство ферментов деацетилирования (сиртуины – III класс деацетилаз гистонов). НАД работает и как прекурсор Ca^{2+} -мобилизующей молекулы циклической АДФ-рибозы (цАДФ-рибоза), фактора транскрипции [21]. Поскольку семейство сиртуинов играет решающую роль в медиации продолжительности жизни, резистентности к стрессорному воздействию и регуляции метаболизма, НАД может контролировать уровень устойчивости клетки к стрессу через регуляцию сиртуинов (рисунок 2).

Под воздействием аденоцина, содержащего НАД, происходит полное восстановление, как абсолютного содержания, так и соотношения никотинамидных коферментов (таблица 2), что позволяет предположить восстановление функций, связанных с работой НАД-зависимых ферментов.

Другим биологическим маркером прогрессирования СН, уменьшения вазодилаторного резерва, ассоциированного с прогрессирующим снижением функциональной способности миокарда [10,11,24] служит уровень эндотелина-1 в плазме. Содержание эндотелина-1 повышенное при II ФК ХСН у больных со сниженной фракцией выброса (ФВ) 48 ± 3 % на 58 % при переходе в III ФК ФВ 42 ± 3 % дополнительно увеличивается на 33 %, а в IV (ФВ 36 ± 4 %) на 28 %. В результате содержание эндотелина-1 при IV ФК ХСН в 2,7 раз превосходит его уровень в крови практически здоровых людей.

Предполагается, что синтез эндотелинов зависит от редокс-состояния клеток, и регулируется редокс-потенциалом НАДФ/НАДФН, играющим ключевую роль в запуске механизма гиперпродукции вазоконстрикторных изоформ эндотелинов. Редокс-потенциал регулирует активность эндотелиоцитов через участие в механизмах депонирования оксида азота; НАДФН и НАДФН-оксидазы расположены в эндотелиоцитах в непосредственной близости от участков образования пероксинитрила в клетке [10,11], не говоря уже о вторичной опосредованной регуляции через образование АТФ [20]. Этим, по-

Содержание никотинамидных коферментов, и функция эндотелия у больных ИБС в зависимости от тяжести симптомов ХСН

| Показатель | Контроль | КГ | | ОГ | |
|---|-----------|------------|---------------|------------|---------------|
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Проходимое расстояние, м | 511±47 | 156±34 | 187±11* | 135±21 | 238±32* |
| ФК ХСН (NYHA) | | 2,78±0,16 | 2,45±0,09* | 2,96±0,10 | 2,0±0,1** |
| НАД, нмоль/мг белка | 5,7±0,9 | 4,0±0,6 | 4,1±0,5 | 3,6±0,4 | 4,9±0,4* |
| НАДН, нмоль/мг белка | 5,8±0,6 | 5,4±0,6 | 5,2±0,5 | 4,8±0,4 | 5,2±0,4* |
| НАДФ, нмоль/мг белка | 5,9±0,7 | 4,1±0,4 | 3,8±0,4 | 3,9±0,3 | 4,7±0,3* |
| НАДФН, нмоль/мг белка | 6,1±0,6 | 4,1±0,4 | 4,4±0,4 | 3,7±0,4 | 4,9±0,3* |
| НАД + НАДН | 11,5±0,9 | 9,4±0,5 | 9,3±0,5 | 7,5±0,4 | 9,6±0,4** |
| НАД/НАДН | 0,98±0,06 | 0,74±0,06 | 0,78±0,04 | 0,75±0,05 | 0,94±0,04* |
| Активность НАДФН-оксидазы, нмоль НАДФН/мг белка мин | 143±30 | 207±21 | 215±28 | 256±17 | 178±21* |
| Эндотелин-1, пкмоль/мл | 1,8±0,6 | 1,95±0,08 | 2,35±0,13* | 3,53±0,12 | 5,2±0,3* |
| Эндотелиальный фактор роста, пг/мл | 115±21 | 88±12 | 92±13 | 81±13 | 165±14* |

Примечание: * - сравнение до и после лечения, один знак $p < 0,05$, два $< 0,01$.

видимому, объясняется быстро достигаемое снижение вазоконстрикторного компонента системы эндотелинов, эндотелина-1, на фоне короткого курса терапии аденоцином (таблица 2). Одновременное повышение под воздействием аденоцина редокс-потенциала и,

как следствие, улучшение работы системы энергетического обеспечения и биосинтетических реакций лежит в основе повышения эндотелиального сосудистого фактора роста (таблица 2), что имеет большое значение в стимуляции ангиогенеза.

Литература

1. Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Арзуманян Е.А. и др. Рациональная фармакоррекция синдрома системного воспалительного ответа у больных со сниженной сократительной функцией сердца. Бюлл серд-сосуд хир. Гематология 2008; 2: 45-53.
2. Маликов В.Е., Арзуманян М.А., Донецкая О.П. Фармакологическая коррекция индукции про- и противовоспалительных цитокинов и состояния системы энергетического обеспечения у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(5): 37-42.
3. Маликов В.Е., Евсиков Е.М., Кутузова Т.Г., Рогова М. Фармакологическая коррекция симптомов и ремоделирование сердца при рефрактерных формах хронической сердечной недостаточности с дисфункцией левого желудочка. Российский кардиологический журнал 2008; 5: 56-62.
4. Сукоян Г.В., Антелава Н.А. Рациональная фармакотерапия синдрома системного воспалительного ответа при тяжелой недостаточности сердца в эксперименте. Бюлл экспер биол 2009; 4: 411-4.
5. Сукоян Г.В., Гонгадзе Н.В. Механизм кардиопротекторного действия аденоцина и кардиотонических средств негликозидной природы при хронической недостаточности сердца в эксперименте. Бюлл экспер биол 2010; 11: 541-4.
6. Сукоян Г.В., Кавадзе И.К. Влияние лекарственного средства Надцин на состояние системы энергетического обеспечения и скорость апоптоза при ишемически-реперфузионных повреждениях миокарда. Бюлл экспер биол 2008; 9: 297-300.
7. Ashrafian H, Frenneaux MP. Metabolic Mechanisms in Heart failure. Circulation 2007; 116: 434-48.
8. Coons JC, McGraw M, Murali S. Pharmacotherapy for acute heart failure syndromes Health Syst. Am J Pharm 2011; 68: 21-35.
9. Chiou Wen-Fei, Chen Ch-Ch, Wei B-L. 3,4-Di-O-Caffeoylquinic Acid Inhibits Angiotensin-II-induced Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration by downregulating the JNK and PI3K/Akt Signaling Pathways. eCAM 2009; 3:1-8.
10. Davidson SM, Duchon MR. Endothelial Mitochondria Contributing to Vascular Function and Disease. Circ Res 2007; 100: 1128-41.
11. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction Testing and Clinical Relevance. Circulation 2007; 115: 1285-95.
12. Dhalla NS, Saini HK, Rodriguez-Leyva D, et al. Subcellular remodeling may induced cardiac dysfunction in congestive heart failure. Cardiovasc Res 2009; 81: 429-38.
13. Gustafsson AB, Gottlieb RA. Heart mitochondria: gates of life and death. Cardiovasc Res 2008; 77(2): 334-43.
14. Haag F, Adriouch S, Brab A, et al. Extracellular NAD and ATP: partners in immune cell modulation. Purinergic Signalling 2007; 3(1-2): 71-81.
15. Heymes Ch, Bendall JK, Ratajczak P. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. JACC 2003; 41(12): 2164-71.
16. Hsu C-P, Oka Sh, Hariharan N, et al. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Regulates Cell Survival Through NAD+ Synthesis in Cardiac Myocytes. Circ Res 2009; 105(5): 481-91.
17. May AE, Seizer P, Gawaz M. Platelets: Inflammatory Firebugs of Vascular Walls Thromb Vasc Biol 2008; 28: s5-10.
18. McDonagh TA. Challenges in Advanced Chronic Heart Failure: Drug Therapy. Future Cardiol 2008; 4: 517-25.
19. Menta D, Malik AB. Signaling Mechanisms Regulating Endothelial Permeability Physiol Rev 2006; 86: 279-367.
20. Murphy JF, Fitzgerald DJ. Vascular endothelial cell growth factor (VEGF) induces cyclooxygenase (COX)-dependant proliferation of endothelial cells (EC) via the VEGF-2 receptor. Faseb J 2001; 15(9): 1667-9.
21. Pacher P, Szabo C. Role of poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) in cardiovascular diseases: the therapeutic potential of PARP-1 inhibitors. Cardiovasc Drug Rev 2007; 25(3): 235-60.
22. Pillai JB, Isbatan A, Imai S-I, Gupta MP. Poly (ADP-ribose) polymerase-1-dependent cardiac myocyte cell death during heart failure is mediated by NAD+ depletion and reduced Sir2α deacetylase activity. Biol Chem 2005; 280: 43121-30.
23. Pillai VB, Sundaresan NR, Kim G, et al. Exogenous NAD blocks cardiac hypertrophic response via activation of the SIRT3-LKB1-AMP-activated kinase pathway. J Biol Chem 2010; 285(5): 3133-44.
24. Singh G, Girn HR, Ahilathirunayagam S, Mavor AID, Homer-Vanniasinkam Sh. Reperfusion Syndrome: Cellular Mechanisms of Microvascular Dysfunction and Potential Therapeutic Strategies. Vascular and Endovascular Surgery 2007; 41(4): 277-93.
25. Tsai BM, Wang M, Turrentine MW, et al. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in Cardiothoracic Surgery: Basic Mechanisms to Potential Therapies. Ann Thorac Surg 2004; 78: 360-8.