

УДК 615.37:616-018.74-008.6

ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КО-А-РЕДУКТАЗЫ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ЭНДОТОКСИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

© Денисюк Т.А.¹, Покровский М.В.²

¹ Кафедра фармакологии Курского государственного медицинского университета, Курск;

² Кафедра фармакологии Белгородского государственного национального
исследовательского университета, Белгород

E-mail: denitatyana@yandex.ru

Несмотря на многочисленные исследования, сердечно-сосудистые заболевания остаются среди главных причин смертности и инвалидизации. При этом акцент в исследованиях, направленных на изучение патогенеза и разработки мер профилактики очевидно смещается в сторону эндотелиальной дисфункции и роли цитокинов в формировании атеросклеротических повреждений сосудов. Использование ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина на фоне моделирования эндотоксининдуцированной патологии (введением штамма 603 *Staphylococcus aureus*) приводит к развитию дозозависимого эндотелиопротективного действия, выражающегося в нормализации КЭД, предотвращении повышения адренореактивности и истощения миокардиального резерва, а также нормализации биохимических маркеров воспаления (С-реактивный белок) и уровня провоспалительных цитокинов. При этом обнаружена положительная динамика конечных продуктов NO и экспрессии eNOS.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы, эндотоксин.

HMG-CO-A REDUCTASE INHIBITORS: EFFICIENCY IN ENDOTOXIN-INDUCED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Denisuk T.A.¹, Pokrovskiy M.V.²

¹ Pharmacology Department of Kursk State Medical University, Kursk;

² Pharmacology Department of Belgorod State National Research University, Belgorod

Despite numerous studies cardiovascular diseases are among the leading causes of death and disability. Thus, researches' objectives focused at understanding the pathogenesis and development of preventive measures are obviously shifted toward endothelial dysfunction and the cytokine role in developing atherosclerotic vascular lesions. The use of HMG-Co-A reductase inhibitors of simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin and nanoparticulate rosuvastatin against the background of simulating endotoxin-induced pathology by introducing 603 *Staphylococcus aureus* strain leads to the development of dose-response endothelioprotective action, manifested itself in normalization of QED, prevention of increased adrenoreactivity and exhaustion of myocardial reserve, and normalization of biochemical markers of inflammation (C-reactive protein) and proinflammatory cytokine level. However, the positive dynamics of NO end-products and expression of eNOS were revealed.

Keywords: endothelial dysfunction, HMG-Co-A-reductase inhibitor, endotoxin.

Несмотря на многочисленные исследования, сердечно-сосудистые заболевания остаются среди главных причин смертности и инвалидизации. При этом акцент в исследованиях, направленных на изучение патогенеза и разработки мер профилактики очевидно смещается в сторону эндотелиальной дисфункции [15, 4, 6] и роли цитокинов [14, 3, 7] в формировании атеросклеротических повреждений сосудов.

Примечательно, что значительное внимание стало уделяться эндотоксиновым повреждениям при различных абдоминальных катастрофах (перитонит, непроходимость, острый панкреатит и т.д.) [8, 9], сепсисе [12], разнообразной инфекционной патологии [13]. При этом выстраивается чёткая последовательность событий: эндотоксиновый шок с полиорганной патологией, -> выброс провоспалительных цитокинов ->, эндотелиальная дисфункция ->, системный васкулит ->, повышение

проницаемости сосудистой стенки и эндотелия для лимфоцитов ->, гиперлипотеинемия ->, начало атеросклеротического процесса [8, 9, 12, 13].

Логично предположить, что аналогичный алгоритм может быть принят для любой эндотоксин-индуцированной патологии, независимо от причинные ее возникновения.

В то же время при всей стройности патогенетических схем и включения множества факторов (VEGF, sFlt-1, аутоантитело рецептора ангиотензина II (тип 1) (AT1-AA), цитокины (фактор некроза опухоли (TNF)- β), эндотелин, активные формы кислорода (ROS), тромбоксан, 20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (20-HETE), повышенная чувствительность к ангиотензину II и т.д.) очевидной, является неотрабатанность фармакотерапевтических

стратегий, направленных на коррекцию эндотелиальной дисфункции при остром системном воспалении. В этом отношении, несомненный интерес, имеет фармакологическая мишень «ADMA-eNOS» [15, 10, 1, 15, 11, 2].

Можно предположить, что одной из фармакотерапевтических стратегий коррекции эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции являются ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились на белых крысах-самцах линии Вистар массой 200-250 г. Моделирование эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции (ЭИЭД) проводили путём подкожного введения 0,1 мл свежей взвеси *Staphylococcus aureus* (штамм 603) в концентрации 10 миллиардов микробных тел в 1 мл.

Ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатин 2,2, 4,3 и 8,5 мг/кг, аторвастатин 1,1, 2,2 и 4,3 мг/кг, розувастатин 2,2, 4,3 и 8,5 мг/кг и нанопартикулированный розувастатин 3,0, 6,3 и 11,6 мг/кг вводились внутрижелудочно однократно в течение 7 суток.

Животные были разделены на группы (п = 10): 1 – контроль; 2 – эндотоксин-индуцированная эндотелиальная дисфункция (ЭИЭД). 3 – ЭИЭД + симвастатин 2,2, 4,3 и 8,5 мг/кг; 4 – ЭИЭД + аторвастатин 1,1, 2,2 и 4,3 мг/кг; 4 – ЭИЭД + розувастатин 2,2, 4,3 и 8,5 мг/кг; 5 – ЭИЭД + нанопартикулированный розувастатин 3,0, 6,3 и 11,6 мг/кг.

На 8-й день от начала экспериментов под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) проводили катетер в левую сонную артерию для записи показателей артериального давления (АД). Введение фармакологических агентов осуществляли в бедренную вену. Гемодинамические показатели: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и ЧСС измеряли непрерывно с помощью аппаратно-программного комплекса «Віорас». Кроме того, проводили серию функциональных проб в следующей последовательности: 1. эндотелий-зависимая вазодилатация (внутривенное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг в / кг); 2. эндотелий независимая вазодилатация (внутривенное введение раствора нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг) [15, 10, 1, 15, 11, 2]. Для оценки кардиопротективной активности проводили функциональные пробы на

адренореактивность [10, 1] и истощение миокардиального резерва [12, 13].

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень её коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчётному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД) [15, 10, 1, 15, 11, 2]. Динамику значений биохимических маркеров (Тотал NO, экспрессия eNOS, С-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО) у животных эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией оценивали с помощью стандартных наборов реактивов [15].

Достоверность изменений абсолютных параметров определяли разностным методом вариационной статистики с нахождением средних значений сдвигов (М), средней арифметической ($\pm m$) и вероятности возможной ошибки (р) по таблицам Стьюдента. Различия оценивали как достоверные при $p < 0,05$. Статистические расчёты проводились с использованием программы Microsoft Excel 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Использование ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина при моделировании ЭИЭД обнаружило выраженное дозозависимое эндотелиопротективное действие, выражающееся в существенном снижении КЭД, на фоне нормализации значений систолического и диастолического артериального давления (табл. 1). Так, при моделировании ЭИЭД КЭД составил $3,7 \pm 0,5$, тогда как в больших дозах исследуемых препаратов симвастатина (8,5 мг/кг), аторвастатина (4,3 мг/кг), розувастатина (8,5 мг/кг) и нанопартикулированного розувастатина (11,6 мг/кг) соответственно $2,3 \pm 0,5$, $2,1 \pm 0,3$, $1,7 \pm 0,5$ и $1,5 \pm 0,2$ у.е., что приближалось к значениям у интактных животных ($1,1 \pm 0,1$). При этом наиболее эффективными оказались розувастатин и его нанопартикулированная форма.

Параллельно обнаружена положительная динамика показателей сократимости при проведении нагрузочных проб у животных с ЭИЭД (табл. 2). Так, выявлено предотвращение повышения адренореактивности и снижения миокардиального резерва. При этом, также как и в отношении КЭД, наиболее эффективными оказались розувастатин (8,5 мг/кг) и его нанопартикулированная форма (11,6 мг/кг) (табл. 2).

Таблица 1

Влияние ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина на динамику гемодинамических показателей у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией ($M \pm m$, $n = 10$)

Группы животных	САД	ДАД	КЭД
Интактные	129,4±2,2	89,2±1,1	1,1±0,1
Эндотоксин-индуцированная эндотелиальная дисфункция (EIED) (n=10)	117,6±2,3*	85,0±2,1	3,7±0,5*
ЭИЭД + Симвастатин 2,2 мг/кг (n=10)	117,1±3,3	82,1±2,3	3,6±0,4*
4,3 мг/кг (n=10)	121,6±2,0	83,0±2,2	2,9±0,3*#
8,5 мг/кг (n=10)	127,3±2,8	87,1±1,9	2,3±0,5*#
ЭИЭД + Аторвастатин 1,1 мг/кг (n=10)	115,1±3,0*	86,7±2,0	3,5±0,4*
2,2 мг/кг (n=10)	121,6±2,9	82,9±2,3	2,7±0,4*#
4,3 мг/кг (n=10)	130,0±3,3	85,8±2,2	2,1±0,3*#
ЭИЭД + Розувастатин 2,2 мг/кг (n=10)	118,9±3,3*	87,3±2,8	3,3±0,3*
4,3 мг/кг (n=10)	127,0±3,9	86,0±2,0	2,4±0,4*#
8,5 мг/кг (n=1)	135,0±3,8	83,1±2,1	1,7±0,5*#
ЭИЭД + Нанопартикулированный розувастатин 3 мг/кг (n=10)	120,1±4,0	87,0±2,0	3,2±0,3*
Нанопартикулированный розувастатин 6,3 мг/кг (n=10)	127,9±3,3	84,1±2,1	2,5±0,3*#
Нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг (n=10)	129,6±4,3	84,9±2,0	1,5±0,2*#

Примечание: САД – систолическое артериальное давление (мм рт. ст.), ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.), КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (усл. ед.), * – достоверное различие с группой интактных животных ($p < 0,05$); # – достоверное различие с группой эндотоксин-индуцированной модели ЭД (ЭИЭД) ($p < 0,05$).

Таблица 2

Влияние ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина на динамику показателей сократимости при проведении нагрузочных проб у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией ($M \pm m$, $n = 10$)

Группа животных	Адренореактивность (мм рт. ст.)	Исчерпание миокардиального резерва (%)
Интактные	201,5±9,4	112,7±10,9
Эндотоксин-индуцированная эндотелиальная дисфункция (ЭИЭД) (n=10)	240,3±8,7*	79,4±3,9*
ЭИЭД + Симвастатин 2,2 мг/кг (n=10)	245,1±10,5*	79,9±4,2*
4,3 мг/кг (n=10)	240,1±9,7*	82,1±3,9*
8,5 мг/кг (n=10)	232,0±8,9*	87,4±3,7*
ЭИЭД + Аторвастатин 1,1 мг/кг (n=10)	239,9±9,0*	81,7±4,0*
2,2 мг/кг (n=10)	230,3±9,7*	85,0±3,6*
4,3 мг/кг (n=10)	222,1±8,5*#	97,0±4,9*
ЭИЭД + Розувастатин 2,2 мг/кг (n=10)	238,9±9,8*	89,0±4,9*
4,3 мг/кг (n=10)	232,4±9,7*	95,7±5,8*
8,5 мг/кг (n=1)	221,0±8,4*#	109,4±5,7*#
ЭИЭД + Нанопартикулированный розувастатин 3 мг/кг (n=10)	232,9±9,3*	90,3±5,0*
Нанопартикулированный розувастатин 6,3 мг/кг (n=10)	225,3±7,6*	95,3±5,7*
Нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг (n=10)	219,1±8,7*#	99,9±6,3*#

Примечание: * – достоверное различие с группой интактных животных ($p < 0,05$); # – достоверное различие с группой эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции (ЭИЭД) ($p < 0,05$).

Таблица 3

Влияние ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина на динамику значений биохимических маркеров (Тотал NO, экспрессия eNOS, С-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО) у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией ($M \pm m$, $n = 10$)

Группа животных	NOx	Экспрессия eNOS	Уровень СРБ	ИЛ-6	ФНО
Интактные	116,8±10,3	5,4±0,21	0,05±0,01	0,43±0,17	8,42±2,51
Эндотоксин-индуцированная эндотелиальная дисфункция (ЭИЭД) (n=10)	182,3±12,4*	0,04±0,01*	0,38±0,01*	6,87±1,93*	17,83±3,79*
ЭИЭД + Симвастатин 2,2 мг/кг (n=10)	180,1±9,9*	0,09±0,01*	0,33±0,01*	5,13±1,07*	15,45±3,09*
4,3 мг/кг (n=10)	141,1±10,0*#	0,13±0,02*#	0,19±0,02*#	3,17±0,95*#	12,81±2,12*#
8,5 мг/кг (n=10)	122,9±8,4*#	1,93±0,12*#	0,08±0,01*#	1,03±0,62*#	10,76±1,70*#
ЭИЭД + Аторвастатин 1,1 мг/кг (n=10)	189,3±13,7*	0,12±0,01*	0,32±0,02*	4,12±0,91*	16,12±2,95*
2,2 мг/кг (n=10)	152,9±11,2*	1,23±0,15*#	0,18±0,01*#	2,34±0,43*#	12,14±2,71*#
4,3 мг/кг (n=10)	130,0±10,9*#	2,07±0,21*#	0,09±0,01*#	1,27±0,33*#	9,89±1,79*#
ЭИЭД + Розувастатин 2,2 (n=10)	171,1±14,2*	0,39±0,02*	0,30±0,03*	5,95±1,29*	17,01±2,99*
4,3 (n=10)	142,0±10,1*#	2,24±0,15*#	0,17±0,02*#	3,82±0,90*#	12,76±1,95*#
8,5 (n=10)	122,1±9,9*#	3,04±0,35*#	0,11±0,01*#	1,17±0,33*#	10,80±1,99*#
ЭИЭД + Нанопартикулированный розувастатин 3 мг/кг (n=10)	179,2±12,0*	0,64±0,03*	0,31±0,02*	6,1±1,43*	19,13±3,69*
Нанопартикулированный розувастатин 6,3 мг/кг (n=10)	161,7±11,7*	3,09±0,23*#	0,21±0,01*#	2,43±0,95*#	12,36±2,46*#
Нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг (n=10)	132,1±10,3*#	4,01±0,56*#	0,18±0,01*#	1,48±0,24*#	9,56±1,87*#

Примечание: NOx – конечные метаболиты NO (мкмоль/л); экспрессия eNOS (%); уровень СРБ – С-реактивного белка (мг/л); ИЛ-6 – интерлейкин 6 (пг/мл); ФНО – фактор некроза опухоли (пг/мл), * – достоверное различие с группой интактных животных ($p < 0,05$); # – достоверное различие с группой эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции (ЭИЭД) ($p < 0,05$).

Наиболее выражено эндотелио- и кардиопротективное действие ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина проявилось в отношении значений биохимических маркеров у животных с ЭИЭД (табл. 3).

Уровень конечных метаболитов NOx и экспрессии eNOS, подверженные резкому увеличению (NOx) и снижению (экспрессия eNOS) при моделировании эндотоксин-индуцированной патологии, на 8-е сутки после под влиянием статинов нормализовались и достигали значений, не отличающихся от интактных животных в максимальных дозах ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы (табл. 3). Обращает на себя внимание, что наибольший эффект оказывала нанопартикулированная форма розувастатина, что свидетельствует в пользу гипотезы об изменении объема распределения розувастатина в сторону ограничения кровеносным руслом (табл. 3).

Маркер системной воспалительной реакции С-реактивный белок, показав увеличение при ЭИЭД в 7,5 раз, под влиянием средних и больших доз ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина,

снижался до значений статистически не отличающихся от интактных животных (табл. 3).

Провоспалительные цитокины ИЛ-6 и ФНО, при моделировании ЭИЭД увеличивались в 15 и 2,1 раза. Использование средних и больших доз ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина оказывало выраженное нормализующее воздействие, и значения приближались к показателям у интактных животных. Наиболее сильное протективное действие оказывала нанопартикулированная форма розувастатина 11,6 мг/кг (табл. 3).

Таким образом, использование ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина на фоне моделирование ЭИЭД, введением штамма 603 *Staphylococcus aureus* приводит к развитию дозозависимого эндотелиопротективного действия, выражающегося в нормализации КЭД, предотвращении повышения адренореактивности и истощения миокардиального резерва, а также нормализации биохимических маркеров воспаления (С-реактивный белок) и уровня провоспалительных цитокинов. При этом обнаружена положительная

динамика конечных продуктов NO и экспрессии eNOS.

По мнению многих исследователей, плейотропные эффекты статинов не связаны с их гиполипидемическим действием. Мевалонат является основным метаболитом не только для синтеза ХС, но и для синтеза изопrenoидных промежуточных соединений. Эти молекулы участвуют в активации и внутриклеточном транспорте белков Rho и Ras, которые, в свою очередь, являются ключевыми для пролиферации, дифференциации клеток, в т.ч. гладкомышечных клеток и клеток иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артюшкова Е.В., Покровский М.В., Артюшкова Е.Б., Корокин М.В., Гудырев О.С., Белоус А.С. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазидина при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 3. – С. 5-10.
2. Гуманова Н.Г., Артюшкова Е.Б., Метельская В.А., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г., Даниленко Л.М., Корнеев М.М., Покровский М.В., Пашин Е.Н. Влияние антиоксидантов q510 и резвератрола на регуляторную функцию эндотелия у крыс с моделированной артериальной гипертензией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 6. – С. 619-622.
3. Князева С.Г., Лазарев А.И., Рыбников В.Н., Конопли А.А., Грачёва Г.В., Ломакина О.П., Гаврилюк В.П., Келехсаева Л.Е. Клинико-иммунологическая эффективность имунофана, глутоксима и мексидола у больных хроническим сальпингоофоритом в условиях применения лапароскопических методов лечения // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2007. – № 3. – С. 74-81.
4. Корокин М.В., Покровский М.В., Новиков О.О., Гуреев В.В., Денисюк Т.А., Корокина Л.В., Полянская О.С., Рагулина В.А., Покровская Т.Г., Даниленко Л.М., Белоус А.С. Влияние L-аргинина, витамина b₆ и фолиевой кислоты на показатели эндотелиальной дисфункции и микроциркуляции в плаценте при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, № 7. – С. 77-79.
5. Корокин М.В., Носов А.М., Покровский М.В., Артюшкова Е.Б., Покровская Т.Г., Метельская В.А., Кочкаров В.И., Корокина Л.В., Файтельсон А.В., Гудырев О.С., Пашин Е.Н., Дудка В.Т., Туманова Н.Г. Сравнительное исследование эндотелио- и кардиопротективных свойств фураностаноловых гликозидов из культуры клеток растения *dioscorea deltoidea* и 17p-эстрадиола // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 9. – С. 137-140.
6. Кочкаров В.И., Покровский М.В., Корнеев М.М., Покровская Т.Г., Гладченко М.П., Артюшкова Е.Б., Метельская В.А., Туманова Н.Г., Файтельсон А.В., Дудка В.Т., Клявс Ю.П., Зеленкова Т.И., Гудырев О.С. Эндотелиопротективные эффекты резвератрола и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 9. – С. 150-152.
7. Лазарева Г.А., Бровкина И.Л., Прокопенко Л.Г. Эссенциале и рибоксин как индукторы иммуномодулирующей активности стромы эритроцитов в норме и при токсических формах анемии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – Т. 67, № 5. – С. 23-27.
8. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром в хирургии // Бюл. exper. биол. – 1999. – Т. 127, № 6. – С. 604-611.
9. Савельев В.С., Петухов В.А., Ан Е.С. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита. // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 14. – С. 1-11.
10. Покровский М.В., Артюшкова Е.Б., Покровская Т.Г. Способы экспериментального моделирования эндотелиальной дисфункции // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 327
11. Цепелева С.А., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Корокин М.В., Денисюк Т.А., Котельникова Л.В., Лопатин Д.В., Титарева Л.В., Черноморцева Е.С., Дудина Э.Н., Коновалова Е.А., Лосенок П.И., Локтионова И.Л., Терехова Е.Г., Бабко С.А. Кардио- и эндотелиопротективные эффекты ингибитора аргиназы L-норвалина при моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 4. – С. 185-188.
12. Becker B. F., Chappell D., Bruegger D. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential // Cardiovasc Res. – 2010. – Vol. 87, N 2 – P. 300-310.
13. Broekhuizen L.N., Mooij H.L., Kasteleijn J.P. Endothelial glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease // Current Opinion in Lipidology. – 2009. – Vol. 20. – P. 57-62.
14. Diamant M., Tushuizen M., Abid-Hussein M. Simvastatin induces endothelial cell anoikis and release of caspase 3-containing microparticles // Int. Soc. Hypertens. – 2006. – Vol. 43. – P. 345-367.
15. Pokrovskii M.V., Belous A.S., Pokrovskaya T.G., Kochkarov V.I., Artyushkova E.B., Pashin E.N., Zhavbert E.S. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency // The Bulletin of experimental biology and medicine. – 2009. – Vol. 148, N 3. – P. 514-517.