

*Т. А. ДЕНИСЮК, М. В. ПОКРОВСКИЙ, О. В. ФИЛИПОВА, А. А. ДОЛЖИКОВ,
Т. Г. ПОКРОВСКАЯ, М. В. КОРОКИН, О. А. ОСИПОВА, А. И. ЛАЗАРЕВ, Г. А. ЛАЗАРЕВА*

ЭНДОТЕЛИО- И КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ ГМГ-КО-А-РЕДУКТАЗЫ В КОМБИНАЦИИ С L-АРГИНИНОМ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

*Кафедра фармакологии ФГАОУ ВПО «БелГУ», Медицинский институт,
факультет лечебного дела и педиатрии,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85; тел. (4722) 30-13-73;
кафедра фармакологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России;
Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3; тел. (4712) 58-77-66. E-mail: denitayana@yandex.ru*

Использование сочетанного применения L-аргинина с ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином на фоне моделирования сепсис-индуцированной патологии введением штамма 603 *Staphylococcus aureus* проявляет эндотелио- и кардиопротективное действие, выражающееся в предотвращении увеличения КЭД, адренореактивности, сохранении миокардиального резерва и нормализации значений биохимических маркеров (Тотал NO, экспрессия eNOS, С-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО). При этом сочетанная терапия оказалась настолько эффективной, что значения, полученные при сочетанной терапии, не отличались от таковых, полученных у интактных животных.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы, эндотоксин, L-NAME.

**T. A. DENISYUK, M. V. POKROVSKY, O. V. FILIPPOVA, A. A. DOLZHIKOV,
T. G. POKROVSKAYA, M. V. KOROKIN, O. A. OSIPOVA, A. I. LAZAREV, G. A. LAZAREVA**

**ENDOTHELIUM AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF HMG CO-A REDUCTASE
IN COMBINATION WITH L-ARGININ ENDOTELIAL DYSFUNCTION IN MODELING**

*Department of pharmacology FSAEI VPO «BSU», Institute of medicine,
department of pediatrics and medical business,
Russia, 308015, Belgorod, Victory street, 85; tel. (4722) 30-13-73;
department of pharmacology, SEI HPE KSMU of Russian ministry of health,
Russia, 305041, Kursk, Karl's Marks street, 3; tel. (4712) 58-77-66. E-mail: denitayana@yandex.ru*

Using the combined of L-arginine with inhibitors of HMG-Co-A reductase simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin and rosuvastatin nanopartikulirovannym on background modeling endotoxin-induced disease, the introduction of strain 603 *Staphylococcus aureus* shows endothelium- and cardioprotective effects, manifested in preventing the proliferation coefficient of endothelial dysfunction (CED), adrenoreactivity, maintaining myocardial reserve and the normalization of the values of biochemical markers (Total NO, expression of eNOS, C-reactive protein, IL-6, TNF). Thus, combination therapy was so effective, that the values obtained in the combination therapy did not differ from those derived from control animals.

Key words: endothelial dysfunction, HMG-Co-A reductase inhibitor, endotoxin, L-NAME.

Введение

В последнее время в абдоминальной хирургии уделяется большое внимание эндотоксин-индуцированным поражениям сердечно-сосудистой системы и развитию эндотелиальной дисфункции [6, 7, 13, 14]. При этом выстраивается четкая последовательность событий: эндотоксиновый шок с полиорганной патологией -> выброс провоспалительных цитокинов -> эндотелиальная дисфункция -> системный васкулит -> повышение проницаемости сосудистой стенки и эндотелия для лимфоцитов -> гиперлиппротеинемия ->

начало атеросклеротического процесса [6, 7, 13, 14].

Логично предположить, что аналогичный алгоритм может быть принят для любой эндотоксин-индуцированной патологии, независимо от причин ее возникновения, учитывая критически повышенные уровни провоспалительных цитокинов [3, 5].

В то же время при всей стройности патогенетических схем и включения множества факторов (VEGF, sFlt-1, аутоантителорецептора ангиотензина II (тип 1) – AT1-AA, цитокины – фактор некроза опухоли TNF- α , эндотелин, активные

формы кислорода – ROS, тромбоксан, 20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота – 20-НЕТЕ, повышенная чувствительность к ангиотензину II и т. д.) очевидной является неотработанность фармакотерапевтических подходов, направленных на коррекцию эндотелиальной дисфункции при остром системном воспалении. В этом отношении несомненный интерес имеет фармакологическая мишень «ADMA-eNOS [1, 2, 4, 8, 9, 10, 12, 16, 17].

Можно предположить, что одной из фармакотерапевтических стратегий коррекции эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции являются сочетанное использование ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы [15] и донатора NO L-аргинина [11].

Методика исследования

Опыты проводились на белых крысах-самцах линии Wistar массой 200–250 г. Моделирование эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции (ЭИЭД) проводили путем 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 в сочетании с L-аргинином 200 мг/кг вводили ежедневно внутрижелудочно в течение 7 суток. Животные были разделены на эксперимен-

тальные группы (n = 10): 1-я – интактные; 2-я – эндотоксин-индуцированная эндотелиальная дисфункция (ЭИЭД); 3-я – ЭИЭД + L-аргинин 200 мг/кг; 4-я – ЭИЭД + симвастатин 8,5 мг/кг; 5-я – ЭИЭД + аторвастатин 4,3 мг/кг; 6-я – ЭИЭД + розувастатин 8,5 мг/кг; 7-я – ЭИЭД + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг; 8-я – ЭИЭД + симвастатин 8,5 мг/кг + L-аргинин 200 мг/кг; 9-я – ЭИЭД + аторвастатин 4,3 мг/кг + L-аргинин 200 мг/кг; 10-я – ЭИЭД + розувастатин 8,5 мг/кг + L-аргинин 200 мг/кг; 11-я – ЭИЭД + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг + L-аргинин 200 мг/кг.

На 8-й день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) – измеряли непрерывно посредством аппаратно-программного комплекса «Віорас». Помимо измерения АД проводили ряд функциональных проб в представленной последовательности: 1. Проба на эндотелийзависимое расслабление сосудов

Таблица 1

Влияние сочетанного применения L-аргинина с ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином на динамику гемодинамических показателей у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (M±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 (ЭИЭД) (n=10)	117,6±2,3*	85,0±2,1	3,7±0,5*
ЭИЭД + L-аргинин 200 мг/кг (n=10)	118,5±2,1	76,3±2,1	2,1±0,3**
ЭИЭД + симвастатин 8,5 мг/кг (n=10)	127,3±2,8	87,1±1,9	2,3±0,5**
ЭИЭД + аторвастатин 4,3 мг/кг (n=10)	130,0±3,3	85,8±2,2	2,1±0,3**
ЭИЭД + розувастатин 8,5 мг/кг (n=1)	135,0±3,8	83,1±2,1	1,7±0,5**
ЭИЭД + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг (n=10)	129,6±4,3	84,9±2,0	1,5±0,2**
ЭИЭД + L-аргинин 200 мг/кг + симвастатин 8,5 мг/кг (n=10)	142,4±3,1	94,2±2,2	1,6±0,3**
ЭИЭД + L-аргинин 200 мг/кг + аторвастатин 4,3 мг/кг (n=10)	137,8±3,4	92,5±2,3	1,5±0,3**
ЭИЭД + L-аргинин 200 мг/кг + розувастатин 8,5 мг/кг (n=1)	136,9±3,3	91,1±2,1	1,7±0,4**
ЭИЭД + L-аргинин 200 мг/кг + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг (n=10)	137,4±3,6	94,3±2,3	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 с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (ЭИЭД) (p<0,05).

(внутривенное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г). 2. Проба на эндотелийнезависимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г) [1, 2, 4, 8, 9, 10, 12, 16, 17].

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД) [1, 2, 4, 8, 9, 10, 12, 16, 17].

Для оценки кардиопротективной активности проводили функциональные пробы на адренореактивность [1, 2, 4, 8, 9, 10, 12, 16, 17]. и истощение миокардиального резерва [1, 2, 4, 8, 9, 10, 12, 16, 17].

Динамику значений биохимических маркеров (Тотал NO, экспрессия eNOS, С-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО) у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией оценивали с помощью стандартных наборов реактивов [2].

Достоверность изменений абсолютных параметров определяли разностным методом вариационной статистики с нахождением средних значений сдвигов (M), средней арифметической ($\pm m$) и вероятности возможной ошибки (p) по таблицам Стьюдента. Различия оценивали как достоверные

при $p < 0,05$. Статистические расчёты проводились с использованием программы «Microsoft Excel 7.0».

Результаты исследования и обсуждение

Монотерапия донатором NO L-аргинином (200 мг/кг) ежедневно внутривенно на фоне моделирования ЭИЭД нормализовала КЭД и существенно не влияла на показатели АД (табл. 1). Ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатин (8,5 мг/кг), аторвастатин (4,3 мг/кг), розувастатин (8,5 мг/кг) и нанопартикулированный розувастатин (11,6 мг/кг) в наиболее эффективных дозах существенно улучшали КЭД и не влияли на АД (табл. 1).

Сочетанное применение L-аргинина с ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином проявило наиболее выраженное эндотелиопротективное действие, и гемодинамические показатели АД систолическое и АД диастолическое и КЭД статистически не отличались от интактных животных (табл. 1).

Одновременно обнаружена положительная динамика показателей сократимости при проведении нагрузочных проб у животных с ЭИЭД (табл. 2). Так, выявлено предотвращение повышения адренореактивности и снижения миокардиального

Таблица 2

Влияние сочетанного применения L-аргинина с ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином на динамику показателей сократимости при проведении нагрузочных проб у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (ЭИЭД) ($M \pm m$, n=10)

Группа животных	Адренореактивность (мм рт. ст.)	Истощение миокардиального резерва (%)
Интактные	201,5 \pm 9,4	112,7 \pm 10,9
Эндотоксин-индуцированная эндотелиальная дисфункция (ЭИЭД) (n=10)	240,3 \pm 8,7*	79,4 \pm 3,9*
ЭИЭД + L-аргинин 200 мг/кг (n=10)	211,4 \pm 7,8*	92,4 \pm 5,7*
ЭИЭД + симвастатин 8,5 мг/кг (n=10)	232,0 \pm 8,9*	87,4 \pm 3,7*
ЭИЭД + аторвастатин 4,3 мг/кг (n=10)	222,1 \pm 8,5**	97,0 \pm 4,9*
ЭИЭД + розувастатин 8,5 мг/кг (n=1)	221,0 \pm 8,4**	109,4 \pm 5,7**
ЭИЭД + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг (n=10)	219,1 \pm 8,7**	99,9 \pm 6,3**
ЭИЭД + L-аргинин 200 мг/кг + симвастатин 8,5 мг/кг (n=10)	204,8 \pm 6,9**	109,7 \pm 4,8**
ЭИЭД + L-аргинин 200 мг/кг + аторвастатин 4,3 мг/кг (n=10)	201,0 \pm 5,3**	107,6 \pm 3,5**
ЭИЭД + L-аргинин 200 мг/кг + розувастатин 8,5 мг/кг (n=1)	193,8 \pm 5,8**	108,4 \pm 4,8**
ЭИЭД + L-аргинин 200 мг/кг + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг (n=10)	196,7 \pm 5,7**	110,5 \pm 5,6**

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

Влияние сочетанного применения L-аргинина с ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином на динамику значений биохимических маркеров (Тотал NO, экспрессия eNOS, С-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО) у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (ЭИЭД) (M±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 + L-аргинин 200 мг/кг (n=10)	132,7±11,3**	2,14±0,22**	0,17±0,02**	2,23±1,67**	10,23±2,08**
ЭИЭД + симвастатин 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 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 8,5 мг/кг (n=1)	122,1±9,9**	3,04±0,35**	0,11±0,01**	1,17±0,33**	10,80±1,99**
ЭИЭД + 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**
ЭИЭД + L-аргинин 200 мг/кг + симвастатин 8,5 мг/кг (n=10)	123,5±9,7**	4,12±0,65**	0,08±0,02**	0,92±0,12**	9,12±1,12**
ЭИЭД + L-аргинин 200 мг/кг + аторвастатин 4,3 мг/кг (n=10)	121,7±9,5**	4,23±0,69**	0,07±0,02**	0,90±0,13**	8,79±0,91**
ЭИЭД + L-аргинин 200 мг/кг + розувастатин 8,5 мг/кг (n=1)	119,5±9,3**	4,47±0,72**	0,06±0,02**	0,78±0,11**	8,42±0,87**
ЭИЭД + L-аргинин 200 мг/кг + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг (n=10)	117,8±10,0**	4,92±0,86**	0,06±0,02**	0,63±0,10**	7,56±0,79**

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 с эндотелиальной дисфункцией (ЭИЭД) (p<0,05).

резерва как при использовании L-аргинина, так и при его сочетанном применении с ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином. При этом, как и в отношении КЭД, сочетанное использование препаратов привело к тому, что значения не отличались от показателей у интактных животных (табл. 2).

Наиболее выражено эндотелио- и кардиопротективное действие сочетанного применения донатора NO L-аргинина с ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином проявилось в отношении значений биохимических маркеров у животных с ЭИЭД (табл. 3).

Наиболее существенно протективное действие сочетанного применения донатора NO L-аргинина с ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином проявилось в отношении уровня С-реактивного белка и значений провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО, значения которых не отличались от таковых у интактных животных (табл. 3).

Таким образом, использование сочетанного применения L-аргинина с ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином на фоне моделирования сепсис-индуцированной патологии введением штамма 603 *Staphylococcus aureus* проявляет эндотелио- и кардиопротективное действие, выражающееся в предотвращении увеличения КЭД, адренореактивности, сохранении миокардиального резерва и нормализации значений биохимических маркеров (Тотал NO, экспрессия eNOS, С-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО). При этом сочетанная терапия оказалась настолько эффективной, что значения, полученные при сочетанной терапии, не отличались от таковых, полученных у интактных животных.

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., Мешельская 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., Конопля А. А., Грачева Г. В., Ломакина О. П., Гаврилюк В. П., Келехсаева Л. Е. Клинико-иммунологическая эффективность иммунофана глутаксима 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., 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 *discorea deltaidea* и 17 β -эстрадиола // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 9. – С. 137–140.

5. 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.

6. Савельев В. С., Яблоков Е. Г., Петухов В. А. Липидный дистресс-синдром в хирургии // Бюл. exper. биол. – 1999. – Т. 127. № 6. – С. 604–611.

7. 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.

8. Покровский М. В., Артюшкова Е. Б., Покровская Т. Г. Способы экспериментального моделирования эндотелиальной дисфункции // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9. № 3. – С. 327.

9. Покровский М. В., Покровская Т. Г., Кочкаров В. И., Артюшкова Е. Б. Эндотелиопротекторные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита окиси азота // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – № 71 (2). – С. 29–31.

10. Покровский М. В., Кочкаров В. И., Покровская Т. Г., Белоус А. С., Артюшкова Е. Б., Пашин Е. Н., Данилен-

ко Л. М., Корокин М. В., Корокина Л. В., Малыхин В. А., Залозных Я. И., Брусник М. С. Сравнительное исследование потенциальных эндотелиопротекторов и ампазы на модели дефицита оксида азота // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – № 3. – С. 514–517.

11. Покровская Т. Г., Кочкаров В. И., Покровский М. В., Артюшкова Е. Б., Пашин Е. Н., Корокин М. В., Корокина Л. В., Залозных Я. И., Клявс Ю. П., Брусник М. В., Корнеев М. М., Черноморцева Е. С., Чулюкова Т. А., Зеленкова Т. И., Ахметзянова И. Н., Смешко Н. В., Малыхин В. А. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – № 1–2. – С. 146–150.

12. 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.

13. Broekhuizen Lysette N., Mooija Hans L., Kasteleina John J. P. Endothelial glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease // Current opinion in lipidology. – 2009. – № 20. – P. 57–62.

14. Becker Bernhard F., Daniel Chappell, Dirk Bruegger. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential // Cardiovasc res. – 2010. – № 87 (2). – P. 300–310.

15. Diamant M., Tushuizen M., Abid-Hussein Mohammed. Simvastatin induces endothelial cell anoikis and release of caspase 3-containing microparticles // Int. soc. hypertens. – 2006. – Vol. 43. – P. 345–367.

16. Pokrovskiy M. V., Korokin M. V., Tsepeleva S. A. Arginase inhibitor in the pharmacological correction of endothelial dysfunction // International journal of hypertension. – 2011. – Vol. 2011. Art. № 515047.

17. Kamada Y., Nagaretani H., Tamura S. et al., Vascular endothelial dysfunction resulting from L-arginine deficiency in a patient with lysinuric protein intolerance // J. clin. invest. – 2001. – № 108. – P. 717–724.

Поступила 01.10.2015

М. Т. ДИДИГОВ, Е. С. БАБЕНКО, С. В. АВАКИМЯН, О. Ю. КЛЮЧНИКОВ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СПОСОБОВ И РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫПОЛНЕНИЯ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПОСЛЕ ОБСТРУКТИВНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Кафедра госпитальной хирургии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;
тел.: +79184970607, +7918-440-85-90. E-mail: murat-didigov@yandex.ru