

УДК 616.125-008.313.2:611.018.74

## ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В.А. Снежицкий, д.м.н., профессор; М.С. Дешко

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*Показано наличие дисфункции эндотелия (ДЭ), установленной по величине эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП) относительно пациентов с сердечно-сосудистой патологией без аритмии, а также возможности ее коррекции на основе стратегии контроля ритма с включением различных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Установлена независимая ассоциация между величиной вазодилатации и парциальным давлением углекислого газа в крови.*

**Ключевые слова:** пароксизмальная фибрилляция предсердий, функция эндотелия, эндотелий-зависимая вазодилатация, контроль ритма, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

*Development of endothelial dysfunction (ED) determined as decreased endothelium-dependent flow-mediated vasodilation (FMD) in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) as compared to those without arrhythmia as well as treatment opportunities based on the rhythm control strategy including angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) have been shown. Independent association between a vasodilation value and carbon dioxide partial pressure in blood has been revealed.*

**Key words:** paroxysmal atrial fibrillation, endothelial function, endothelium-dependent vasodilation, rhythm control strategy, angiotensin-converting enzyme inhibitors.

### Введение

ФП является одной из наиболее распространенных и клинически значимых аритмий, т.к. ассоциируется с повышенным риском смерти, тромбоэмболий, развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), снижением качества жизни [13].

Роль сосудистого эндотелия патогенетически обоснована для самой разнообразной сердечно-сосудистой патологии. Наличие ДЭ также является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [18].

Таким образом, изучение ДЭ при ФП представляет определенный интерес.

**Целью** настоящего исследования было оценить функцию эндотелия у пациентов с пароксизмальной формой ФП и ее изменение в условиях комбинированного лечения с применением различных иАПФ.

### Материал и методы

Обследовано 37 пациентов с указанным нарушением ритма, развившимся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), постмиокардитического кардиосклероза либо с идиопатической формой (группа 2).

Критериями исключения из исследования служили наличие острой коронарной патологии, анамнеза инфаркта миокарда либо нарушения мозгового кровообращения, значимой клапанной патологии, ХСН выше I стадии или I функционального класса, сахарного диабета, ожирения, некорригированной функции щитовидной железы, вероятность токсической этиологии ФП, другой значимой соматической патологии.

Группу сравнения (группа 1) составили 29 пациентов аналогичной половозрастной и нозологической структуры, но без анамнеза аритмии.

Пациенты с пароксизмальной ФП получали лечение согласно стратегии контроля ритма и противотромботическую терапию в зависимости от уровня риска. Путем простой рандомизации (случайным образом) они были распределены в две подгруппы: подгруппа 1 (n=16) – с дополнительным назначением иАПФ, не угнетающих тканевые ренин-ангиотензиновые системы (РАС) (эналаприл, лизиноприл); подгруппа 2 (n=21) – иАПФ, угнетающие тканевые РАС (рамиприл) (см. таблицу 1).

Пациенты, включенные в протокол, ранее не получали медикаментозное лечение, либо оно по составу и длительности не соответствовало общепринятым рекомендациям.

Обследование включило сбор анамнеза, физикальное исследование, эхокардиографию, холтеровское мониторирование электрокардиограммы с расчетом суточной частоты сердечных сокращений, вариабельности сердечного ритма, общеклинические анализы крови и мочи, липидный, почечный, печеночный и электролитный биохимические профили, коагулограмму, определение параметров газотранспортной системы крови и кислотно-основного состояния, общего гомоцистеина, высокочувствительного С-реактивного белка.

ЭЗВД определяли методом реоимпедансографии (Импекард-М, «Интекард», РБ) по относительному изменению максимальной скорости кровенаполнения ( $\Delta Z/dT$ ) в условиях декомпрессии плечевой артерии на 1 минуте реактивной гиперемии после пятиминутной ишемии конечности. Дополнительно определяли искомый параметр на 2 и 3 минутах для изучения типа реакции эндотелия.

Исследование выполняли исходно при поступлении и непосредственно перед выпиской из стационара (медиа на лечения составила 10 дней).

Статистический анализ выполняли с помощью пакетов Statistica 6.0 (StatSoft, US) и Microsoft Excel 2007 (Microsoft, US). Количественные данные отображены в виде медианы и интерквартильного размаха, качественные – абсолютной и относительной частот. Распределение проверяли с помощью теста Шапиро-Уилка, при необходимости осуществляли нормализационные преобразования. Межгрупповые различия определяли посредством теста Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни в первом случае либо Хи-квадрата Пирсона во втором, кроме того использовали многофакторный дисперсионный анализ. Для выявления зависимостей между переменными проводили регрессионный анализ.

### Результаты

У пациентов с ФП исходно значения ЭЗВД были ниже, чем в группе сравнения: 6,9 (-11,9-17,5) vs. 16,2 (6,8-29,1) %,  $p < 0,05$  (см. рисунок 1).

После согласования по полу, возрасту, наличию АГ,

Таблица 1 – Характеристика групп и подгрупп пациентов

Параметры*	Группа 1 (группа сравнения) n=29	Группа 2 (ФП) n=37	p	Подгруппа 1 (иАПФ без влияния на тканевые РАС) n=16	Подгруппа 2 (иАПФ с влиянием на тканевые РАС) n=21	p
Возраст, лет	48 (41-53)	54 (46-60)	<0,01	58,5 (48-60,5)	53 (45-59)	NS
Пол (м, п (%))	19 (65,5%)	27 (73,0%)	NS	10 (62,5%)	17 (80,9%)	NS
АГ, n (%)	27 (93,1%)	29 (78,4%)	NS	11 (68,8%)	18 (85,7%)	NS
ИБС, n (%)	5 (17,2%)	25 (67,6%)	<0,001	10 (62,5%)	15 (71,4%)	NS
ХСН, n (%)	11 (37,9%)	27 (73,0%)	<0,01	13 (81,3%)	14 (66,7%)	NS
ФПп	-	2 (1-17)	-	1 (1-3)	1,5 (1-2)	NS
ФП2, мес.	-	1 (1-2)	-	1,5 (1-2)	1 (1-2)	NS
ФП1, мес.	-	16 (1-41)	-	5 (1-35)	19 (1-41)	NS
ББ, n (%)	17 (58,6%)	9 (24,3%)	<0,01	4 (25,0%)	5 (23,8%)	NS
Амиодарон, n (%)	0 (0%)	22 (59,5%)	<0,001	9 (56,3%)	13 (61,9%)	NS
Соталол, n (%)	0 (0%)	5 (13,5%)	NS	2 (12,5%)	3 (14,3)	NS
Аспирин, n (%)	4 (13,8%)	16 (43,2%)	<0,05	6 (37,5%)	10 (47,6%)	NS
Варфарин, n (%)	0 (0,0%)	11 (29,7%)	<0,01	3 (18,8%)	8 (38,1%)	NS
Статины, n (%)	1 (3,4%)	7 (18,9%)	NS	3 (18,8%)	4 (19,0%)	NS
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,7 (25,6-30,8)	28,4 (25,6-30,2)	NS	27,6 (24,4-29,5)	29,1 (27,5-30,8)	NS
АДср, мм рт. ст.	94 (86-99)	92 (90-95)	NS	91 (90-104)	93 (89-94)	NS
ЧССср., уд/мин	70 (64-76)	62 (59-72)	<0,01	61 (57-72)	63 (60-71)	NS
ОХС, ммоль/л	5,4 (4,9-6,3)	5,2 (4,5-5,7)	NS	5,4 (4,5-5,9)	5,1 (4,4-5,6)	NS
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,4-1,9)	1,5 (1,3-1,9)	NS	1,8 (1,1-2,3)	1,5 (1,4-1,7)	NS
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,1-1,2)	1,1 (1,0-1,5)	NS	1,4 (1-1,8)	1 (1-1,3)	NS
ГЛ, ммоль/л	4,5 (4,3-4,9)	4,4 (4,2-4,6)	NS	4,41 (4,26-4,54)	4,35 (4,1-4,62)	NS
СРБ, мг/л	2,83 (1,05-3,77)	1,96 (0,9-3,25)	NS	1,9 (0,45-2,5)	2,2 (1,1-3,76)	NS
ГЦИ, мкмоль/л	9,8 (8,6-12,2)	10,4 (9,3-13,6)	NS	12,19 (9,40-17,27)	10,1 (9,27-11,41)	NS
ЛП, мм	35 (31-38)	37 (34-39)	<0,05	36,5 (33-43)	37 (35-39)	NS
ФВ, %	64 (60-69)	69 (66-72)	<0,05	68 (66-71)	69 (66-72)	NS
МР, n (%)	6 (20,7%)	15 (40,5%)	NS	7 (43,8%)	8 (38,1%)	NS
ГЛЖ, n (%)	8 (27,6%)	15 (40,5%)	NS	7 (43,8%)	8 (38,1%)	NS
АА, n (%)	9 (31,0%)	22 (59,5%)	<0,05	9 (56,3%)	13 (50,0%)	NS

\* ФПп – общее количество пароксизмов ФП в анамнезе, ФП2 – время от последнего срыва ритма до включения в исследование, ФП1 – общая длительность анамнеза ФП, ББ – бетаадреноблокаторы, АДср – среднее артериальное давление по суточному профилю, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ГЛ – глюкоза, СРБ – С-реактивный белок, ГЦИ – гомоцистеин, ЛП – размер левого предсердия, ФВ – фракция выброса левого желудочка, МР – митральная регургитация, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, АА – атеросклероз аорты, NS – незначимые различия.

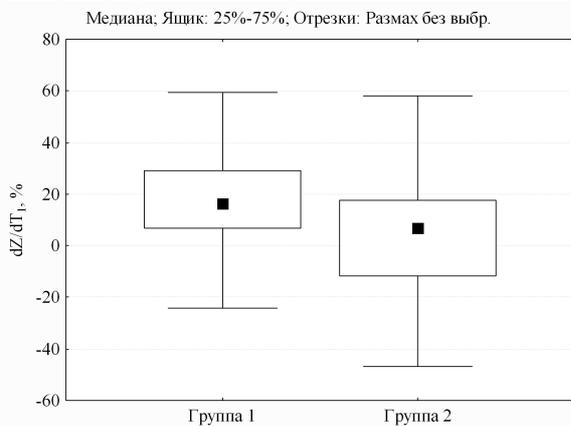


Рисунок 1 – Исходный уровень ЭЗВД в группах

ИБС, ХСН, стажа курения данные различия оставались значимыми (F=4,93, p=0,03). При этом при распределении в группах по степени дисфункции эндотелия и типам реакции различия отсутствовали (см. рисунок 2 и таблицу 2).

В динамике на фоне комбинированного лечения удалось достичь улучшения ЭЗВД: 12,8 (-1,5-31,3) vs. 6,9 (-11,9-17,5) % (p<0,014). Положительная динамика имела место и при анализе по степени ДЭ и типам реакции (p<0,01). Однако анализ подгрупп показал, что у пациентов, получавших иАПФ, не влияющие на тканевые РАС, динамика ЭЗВД, несмотря на очевидную тенденцию к повышению, не достигла уровня значимости: 20,3 (-7,1-36,1) vs. 12,6 (4,8-32,2) % (p=0,27), тогда как в подгруппе с

включением в комбинированное лечение рамиприла увеличение было значимым: 10,1 (0-28,4) vs. -3,7 (-15,6-15,2) % (p=0,014) (см. рисунок 3).

Получили, что реакция эндотелия улучшилась у 21 (56,8%) пациента (9 (56,3%) и 12 (57,1%) в подгруппах 1 и 2, соответственно), снизилась у 5 (13,5%) (3 (18,8%) и 2 (9,5%)), не изменилась при исходной ДЭ у 2 (5,4%) (1 (6,3%) и 1 (4,8%)) и при исходно нормальных значениях у 9 (24,3%) (3 (18,8%) и 6 (28,6%)), p=0,003 для целой группы 2, p=0,15 для подгруппы 1 и p=0,016 для подгруппы 2 (см. рисунок и таблицу 2).

На основании регрессионного анализа получили, что величина ЭЗВД ассоциирована с наличием ФП (β=-0,26, p=0,035), наличием стажа курения (β=0,25, p=0,047), уровнем парциального давления углекислого газа pCO<sub>2</sub> (β=-0,40, p=0,005), вкладом

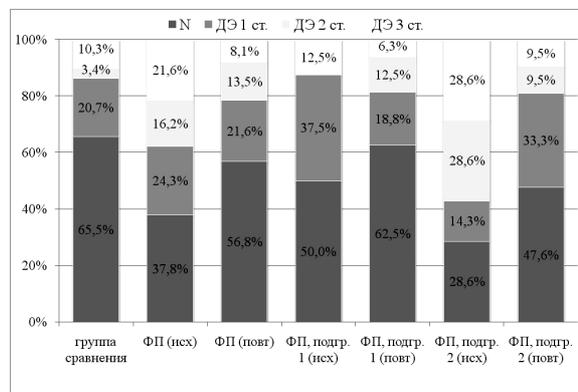


Рисунок 2 – Распределение в группах и подгруппах по степени дисфункции эндотелия исходно и после лечения

Таблица 2 – Распределение в группах и подгруппах по типу реакции эндотелия исходно и после лечения

Тип реакции	Группа 1 (n=29)	Группа 2 (n=37)				Подгруппа 1 (n=16)				Подгруппа 2 (n=21)					
		Исходно		Повторно		Исходно		Повторно		Исходно		Повторно			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
1	a	9	31,0	7	18,9	14	37,8	3	18,8	8	50,0	4	19,0	8	38,1
	b	3	10,3	8	21,6	7	18,9	5	31,3	2	12,5	3	14,3	5	23,8
	c	9	31,0	5	13,5	3	8,1	4	25,0	2	12,5	1	4,8	2	9,5
2	a	1	3,4	2	5,4	3	8,1	0	0	0	0	2	9,5	3	14,3
	b	1	3,4	1	2,7	1	2,7	0	0	0	0	1	4,8	0	0
	c	1	3,4	3	8,1	1	2,7	2	12,5	1	6,3	1	4,8	0	0
3	a	1	3,4	3	8,1	2	5,4	2	12,5	0	0	1	4,8	1	4,8
	b	2	6,9	2	5,4	4	10,8	0	0	3	18,8	2	9,5	1	4,8
	c	2	6,9	6	16,2	2	5,4	0	0	0	0	6	28,6	1	4,8

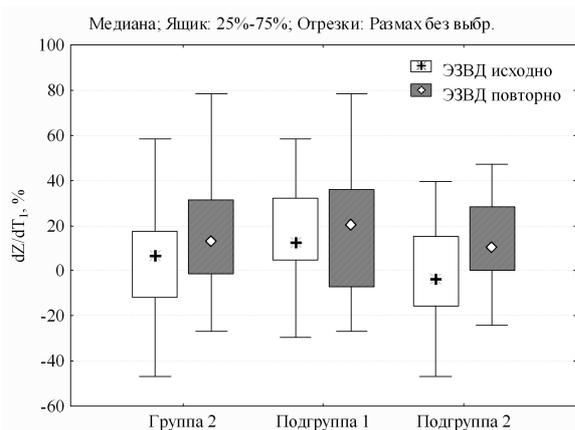


Рисунок 3 – Динамика ЭЗВД в группе и подгруппах

очень низкочастотного компонента variability сердечного ритма VLF(%) в регуляцию сердечно-сосудистой деятельности ( $\beta = -0,26$ ,  $p = 0,049$ ). Однако после согласования по полу и возрасту получили, что лишь  $pCO_2$  независимо ассоциирована с ЭЗВД ( $\beta = -0,36$ ,  $p = 0,016$ ) (см. рисунок 4 и таблицу 3).

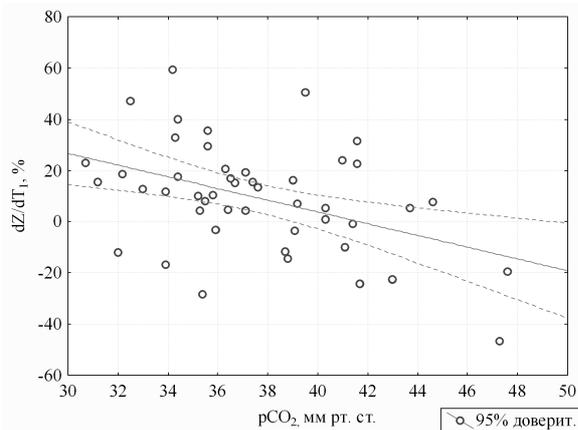
Рисунок 4 – Зависимость между ЭЗВД и  $pCO_2$  крови

Таблица 3 – Результаты регрессионного анализа для ЭЗВД

Независ. переменные	$\beta$	m	B	m	Частная коррел.	Получастная коррел.	Толерантность	t-крит.	p
Пол	0,05	0,13	2,39	5,86	0,06	0,05	0,95	0,41	0,69
Возраст	-0,26	0,14	-0,60	0,32	-0,29	-0,24	0,87	-1,88	0,07
ФП	-0,17	0,14	-7,13	5,75	-0,19	-0,16	0,88	-1,24	0,22
$pCO_2$	-0,36	0,14	-1,93	0,76	-0,37	-0,32	0,80	-2,53	0,02
Курение	-0,10	0,14	-8,18	12,00	-0,11	-0,09	0,81	-0,68	0,50

### Обсуждение

Представление о том, что ФП ассоциирована с ДЭ, в настоящее время не вызывает сомнения [17]. Variability ударного объема, давления, скорости кровотока, вызванная аритмией, генерирует турбулентный ток крови, что ведет к изменению напряжения сдвига, снижению внутриклеточной концентрации ионов кальция и, в конечном итоге, к гипорегуляции эндотелиальной NO-синтазы. [12, 19]. Другим важным механизмом развития

дисфункции эндотелия при ФП является угнетение и эндотелиальной NO-синтазы, которая является основным поставщиком NO, который в виде различных транспортных форм реализует свои эффекты на периферии. [4, 8].

Так, в одном из исследований показано снижение ЭЗВД у больных с персистирующей ФП относительно пациентов с синусовым ритмом:  $8,1 \pm 3,6\%$  и  $12,2 \pm 3,2\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ). При этом после кардиоверсии уже в течение суток кровотоков в условиях реактивной гиперемии увеличился до  $10,6 \pm 4,6\%$ ,  $p < 0,05$ , а через месяц до  $13,6 \pm 5,3\%$  ( $p < 0,001$ ) [10]. В другой работе ЭЗВД составила  $8,9\%$  в группе сравнения и  $0,0\%$  у больных с основной формой ФП ( $p < 0,001$ ) [15]. В других работах поток-опосредованная вазодилатация также была ниже как при сочетании с сердечно-сосудистой патологией, так и при идиопатической ФП [5, 16]. Как видно, наши результаты согласуются с представленными данными. Однако необходимо отметить некоторые методологические отличия, заключающиеся в том, что мы обследовали пациентов с пароксизмальной ФП в условиях синусового ритма, т.к. изменение гемодинамики при ФП значительно отражается на результатах определения ЭЗВД [14].

С учетом изменения парадигмы в лечении ФП с мембранных антиаритмиков на препараты, влияющие на ремоделирование миокарда, роли избыточной активации РАС как в развитии ДЭ и сердечно-сосудистой патологии в целом, так и в патогенезе ФП, в частности, применение иАПФ при ФП приобретает все большее распространение [9, 13, 21]. При этом иАПФ представляют собой в определенной степени разнородную группу: все они, проявляя антигипертензивное действие, различаются по липофильности, аффинности к брадикининовому центру АПФ, способности подавлять тканевые РАС, влиянию на апоптоз, экспрессию NO-синтазы, на смертность и т.д. [3, 6, 7, 24, 25]. Таким образом, закономерной представляется динамика в подгруппе с дополнительным назначением рамиприла. При этом не отрицается положительное влияние на эндотелий и других иАПФ, поскольку отсутствие значимых изменений при наличии очевидной тенденции в направлении повышения ЭЗВД в подгруппе 1 может быть обусловлено исходно более высокими значениями ЭЗВД и относительно коротким сроком лечения.

Представляют интерес выявленные ассоциации с ЭЗВД. VLF среди спектральных характеристик variability ритма наиболее вероятно отражает гуморально-метаболические влияния, в т.ч. и активацию РАС [23]. Отсюда ассоциация между VLF и ЭЗВД вполне объяснима.

Взаимосвязь между ЭЗВД и  $pCO_2$  может быть интерпретирована с позиций концепции транспорта гемоглобином трех газов: кислорода, углекислого газа и монооксида азота. В результате взаимодействия NO и гемоглобина образуются его различные NO-формы, которые играют роль своеобразного аллостерического регулятора функциональной активности гемоглобина на уровне его отдельных тетрамеров. NO имеет гораздо большее сродство к гемической группе дезоксигемоглобина, чем кислород и диоксид углерода, что предполагает его конкурентное с кислородом за отдельные участки на молекулах гемоглобина. Таким образом, NO может принимать участие в регуляции обмена, но его влияние на конформацию гемоглобина и эффективность связывания с ним лигандов практически не изучена [1, 11, 22]. Важно и то, что данная связь имеет независимый характер, в т.ч. от стажа курения, поскольку последнее влияет непосредственно

ственно и на сосудистый эндотелий, и на газотранспортную функцию крови [2, 20].

### Заключение

Таким образом, пациенты с пароксизмальной ФП характеризуются наличием ДЭ, проявляющейся снижением ЭЗВД, независимо от пола, возраста, наличия ХСН, АГ и ИБС. Комбинированная терапия контроля ритма с включением иАПФ позволяет улучшить ЭЗВД. При использовании рамиприла имеет место более быстрая и выраженная динамика ЭЗВД, чем при назначении иАПФ, не влияющих на тканевые РАС (эналаприла или лизиноприла). ЭЗВД независимо от пола, возраста, наличия ФП, стажа курения ассоциирована с уровнем парциального давления углекислого газа в крови.

### Литература

1. Зинчук, В.В. Дисфункция эндотелия и кислородсвязывающие свойства гемоглобина / В.В. Зинчук // Кардиология. – 2009. – № 7-8. – С. 81-89.
2. Пронько, Т.П. Функция эндотелия и кислородтранспортная функция крови у курящих и некурящих больных ИБС / Т.П. Пронько, М.А. Лис, М.А. Добродей // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. – Минск, 2006. – С. 649-654.
3. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE / C. Ceconi [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 577, № 1-3. – P. 1-6.
4. Atrial expression of endothelial nitric oxide synthase in patients with and without atrial fibrillation / A. Bukowska [et al.] // Cardiovasc. Pathol. – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. e51-e60.
5. Atrial fibrillation impairs endothelial function of forearm vessels in humans / N. Takahashi [et al.] // J. Card. Fail. – 2001. – Vol. 7, № 1. – P. 45-54.
6. Comparative studies of tissue inhibition by angiotensin converting enzyme inhibitors / C.I. Johnston [et al.] // J. Hypertens. Suppl. – 1989. – Vol. 7, № 5. – P. S11-16.
7. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies / C. Ceconi [et al.] // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2007. – Vol. 21, № 6. – P. 423-429.
8. Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation. Potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke / H. Cai [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2854-2858.
9. Ehrlich, J.R. Novel approaches for pharmacological management of atrial fibrillation / J.R. Ehrlich, S. Nattel // Drugs. – 2009. – Vol. 69, № 7. – P. 757-774.
10. Endothelial cell function during atrial fibrillation and after restoration of sinus rhythm / E.I. Skolidis [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 99, № 9. – P. 1258-1262.
11. Gross, S.S. Physiological reactions of nitric oxide and hemoglobin: a radical rethink / S.S. Gross, P. Lans // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – Vol. 96, № 18. – P. 9967-9969.
12. Guazzi, M. Endothelial dysfunction and pathophysiological correlates in atrial fibrillation / M. Guazzi, R. Arena // Heart. – 2009. – Vol. 95. – P. 102-106.
13. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A.J. Camm [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2369-2429.
14. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force / M.C. Corretti [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39, № 2. – P. 257-265.
15. Impaired flow mediated dilatation as evidence of endothelial dysfunction in chronic atrial fibrillation: relationship to plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels / B. Freestone [et al.] // Thromb. Res. – 2008. – Vol. 122, № 1. – P. 85-90.
16. Improved endothelial function in patients with atrial fibrillation through maintenance of sinus rhythm by successful catheter ablation / S.Y. Shin [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. [Electronic resource]. 2010. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20958832>. – Date of access: 25.12.2010.
17. Krishnamoorthy, S. Assessment of endothelial (dys)function in atrial fibrillation / S. Krishnamoorthy, S.H. Lim, G.Y. Lip // Ann Med. – 2009. – Vol. 41, № 8. – P. 576-590.
18. Lerman, A. Endothelial Function: Cardiac Events / A. Lerman, A.M. Zeiger // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 363-368.
19. Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cells is modulated by flow condition / M. Noris [et al.] // Circ. Res. – 1995. – Vol. 76. – P. 536-543.
20. Reference values for arterial blood gases in the elderly / J.A. Hardie [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 125, № 6. – P. 2053-2060.
21. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk / R.E. Schmieder [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 369, № 9568. – P. 1208-1219.
22. Role of the red blood cell in nitric oxide homeostasis and hypoxic vasodilation / M.T. Gladwin [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2006. – Vol. 588. – P. 189-205.
23. Stein, P.K. Insights from the study of heart rate variability / P.K. Stein, R.E. Kleiger // Annu. Rev. Med. – 1999. – Vol. 50. – P. 249-261.
24. The lipophilic properties of angiotensin I-converting enzyme inhibitors do not influence their diffusion through cultured endothelium / W. Raasch [et al.] // Jpn. J. Pharmacol. – 1999. – Vol. 81, № 4. – P. 346-352.
25. Therapeutic modulation of the nitric oxide: all ace inhibitors are not equivalent / L. Comini [et al.] // Pharmacol. Res. – 2007. – Vol. 56, № 1. – P. 42-48.

Поступила 29.12.2010