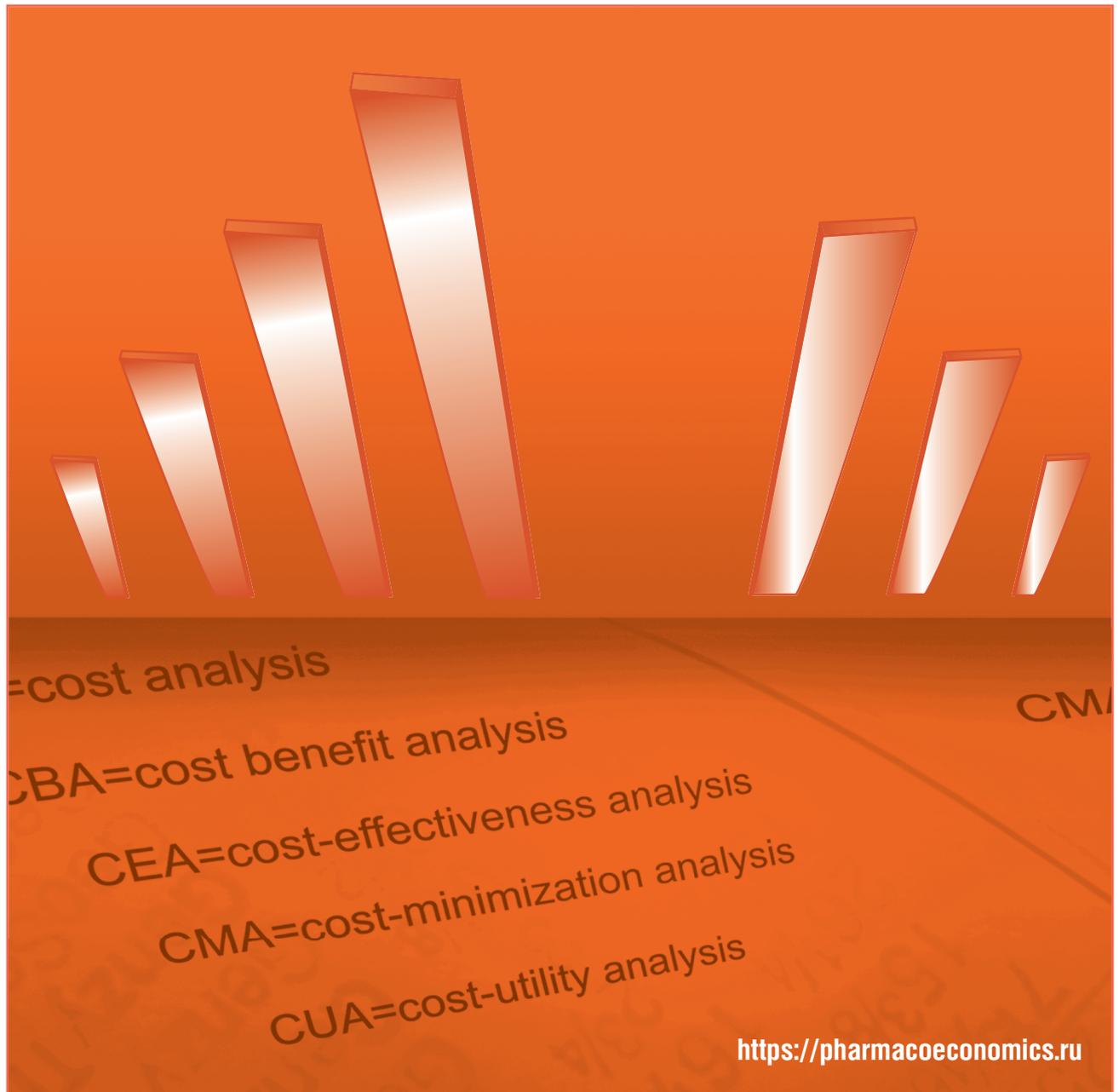


ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKO EKONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2025 Vol. 18 No. 1

№1

Том 18

2025

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об авторских правах и подписках можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.289>ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

Систематический анализ молекул, регулирующих обмен оксида азота (NO) и состояние сосудистого эндотелия

И.Ю. Торшин¹, А.Г. Чучалин², О.А. Громова¹¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Российская Федерация)² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва 129226, Российская Федерация)Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Монооксид азота (NO) – сигнальная молекула, которая играет важную роль во множестве физиологических процессов, включая регуляцию сосудистого тонуса, нейротрансмиссию, иммунитет, митохондриальное дыхание и сократительную функцию скелетных мышц. Определенные молекулы, являющиеся микронутриентами или действующими началами ряда лекарств, способствуют улучшению биосинтеза и секреции NO.

Цель: систематизация информации о влиянии различных молекул на модуляцию уровней NO в норме и при патологии.

Материал и методы. Изучен массив из всех имеющихся к настоящему времени публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям влияния различных молекул на уровни NO. По запросу “nitric oxide” в базе биомедицинских публикаций PubMed/MEDLINE найдено 198 480 статей, а по запросу “nitric oxide AND endothelium” – 27 869 статей (с пиком количества публикаций в 2005 г.). После загрузки данной выборки проведен систематический анализ этих 27 869 публикаций с использованием топологического и метрического подходов.

Результаты. По результатам систематического анализа выявлены по крайней мере 123 молекулы, которые так или иначе модулируют биосинтез NO в организме. Молекулы, улучшающие обмен NO, могут быть условно подразделены на четыре группы: 1) макро- и микронутриенты; 2) компоненты природных экстрактов; 3) лекарственные препараты; 4) молекулы, воздействующие на обмен NO через репарацию повреждений гликокаликса. Из приведенного разнообразия молекул, оказывающих эффект на эндотелий и биосинтез NO, выделяется сулодексид (по воздействию на эндотелий и гликокаликс).

Заключение. Применение сулодексида (смеси гликозаминогликанов с высокой степенью фармацевтической стандартизации) – одно из перспективных направлений терапии эндотелиальной дисфункции через регенерацию гликокаликса, что сопровождается восстановлением биосинтеза NO.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

оксид азота, действующие начала лекарств, эндотелиопатия, гликозаминогликаны, топологический анализ данных, сулодексид

Для цитирования

Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Громова О.А. Систематический анализ молекул, регулирующих обмен оксида азота (NO) и состояние сосудистого эндотелия. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2025; 18 (1): 42–60. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.289>.

Systematic analysis of molecules regulating nitric oxide (NO) metabolism and vascular endothelium condition

I.Yu. Torshin¹, A.G. Chuchalin², O.A. Gromova¹¹ Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russia)² Pirogov Russian National Research Medical University (16 1st Leonov Str., Moscow 129226, Russia)Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ABSTRACT

Background. Nitric monooxide (NO) is a signaling molecule that plays an important role in many physiological processes, including the regulation of vascular tone, neurotransmission, immunity, mitochondrial respiration, and skeletal muscle contractility. Certain molecules, which are micronutrients or active ingredients of a number of drugs, improve NO biosynthesis and secretion.

Objective: systematization of information on the impact of various molecules on the modulation of NO levels in normal and pathological conditions.

Material and methods. An array of all currently available publications on fundamental and clinical studies of the effects of various molecules on NO levels was studied. By the query “nitric oxide” in the PubMed/MEDLINE database of biomedical publications 198,480 articles were detected, and by the query “nitric oxide AND endothelium” 27,869 articles were found (with a peak in 2005). After loading this sample, a systematic analysis of these 27,869 publications was performed using topological and metric approaches.

Results. As a result of systematic analysis at least 123 molecules were identified, that, in one way or another, modulate NO biosynthesis in the body. Molecules that improve NO metabolism can be conditionally divided into four groups: (1) macro- and micronutrients; (2) components of natural extracts; (3) medicines; (4) molecules that affect nitric oxide metabolism through the reparation of glycocalyx damage. Of the above variety of molecules that affect endothelium and NO biosynthesis, sulodexide stands out (by its effect on the endothelium and glycocalyx).

Conclusion. The use of sulodexide (a mixture of glycosaminoglycans with a high degree of pharmaceutical standardization) is one of the promising areas of therapy for endothelial dysfunction through the regeneration of glycocalyx, which is accompanied by the restoration of NO biosynthesis.

KEYWORDS

nitric oxide, active drug principles, endotheliopathy, glycosaminoglycans, topological data analysis, sulodexide

For citation

Torshin I.Yu., Chuchalin A.G., Gromova O.A. Systematic analysis of molecules regulating nitric oxide (NO) metabolism and vascular endothelium condition. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2025; 18 (1): 42–60 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2025.289>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Физиологические функции оксида азота (NO) в поддержке эндотелия и профилактике эндотелиальной дисфункции весьма разнообразны
- ▶ Проведенный ранее систематический компьютерный анализ позволил выделить наиболее важные направления клинических исследований взаимосвязей между обменом NO и нутриентами
- ▶ Помимо прямого воздействия на биосинтез NO экзогенные молекулы могут влиять на эндотелий опосредованно – например, через гликокаликс

Что нового дает статья?

- ▶ Продемонстрирована важность гликокаликса как регулятора функции эндотелия (особенно учитывая его высокую представленность в венозных, артериальных и капиллярных сосудах)
- ▶ Показано, что глюкозаминогликан сулодексид – перспективный агент для лечения эндотелиальной дисфункции, способствующий восстановлению структуры и функции гликокаликса

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Диетические, фармакологические и нутрицевтические подходы, нормализующие гомеостаз NO, весьма перспективны для лечения эндотелиопатии
- ▶ Сулодексид представляет собой наилучшую молекулу для воздействия на эндотелий, а также гликокаликс

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Physiological functions of nitric oxide (NO) in endothelial support and prevention of endothelial dysfunction are very diverse
- ▶ The previously conducted systematic computer analysis allowed us to identify the most important areas of clinical research on the relationship between NO exchange and nutrients
- ▶ In addition to directly affecting NO biosynthesis, exogenous molecules can affect the endothelium indirectly, for example, through glycocalyx

What are the new findings?

- ▶ The importance of glycocalyx as a regulator of endothelial function was demonstrated (especially considering its high representation in venous, arterial and capillary vessels)
- ▶ It was shown that glucosaminoglycan sulodexide is a promising agent for the treatment of endothelial dysfunction, promoting restoration of the structure and function of glycocalyx

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Dietary, pharmacological and nutraceutical approaches that normalize NO homeostasis show great promise for the treatment of endotheliopathy
- ▶ Sulodexide is the best molecule for affecting the endothelium, as well as the glycocalyx

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

В 1998 г. исследователи Ф. Мурад, Р. Фуршгот и Л. Игнарро получили Нобелевскую премию в области медицины за открытие роли оксида азота (NO) как сигнальной молекулы, важной для регуляции тонуса сосудов. Однако приоритет в изучении биологических свойств NO принадлежит научной школе выдающегося российского биофизика Л.А. Блюменфельда и его ученика А.Ф. Ванина: еще в 1950-х гг. они установили механизмы зависимости транспорта кислорода в гемоглобине от некоторого «эндотелиального фактора», которым впоследствии оказалась молекула NO [1].

Дальнейшие исследования показали, что молекулы NO ингибируют адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию и миграцию лейкоцитов, которые участвуют в воспалительных реакциях, развитии атеросклероза и в целом существенно влияют на функциониру-

вание эндотелия. Отметим, что сейчас совокупность всех клеток эндотелия рассматривается как гигантский параэндокринный орган, распределенный по всему объему тела [1, 2]: эндотелий сосудов выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, контролирует процессы воспаления и ремоделирования стенок сосудов.

Эндотелиопатию, или эндотелиальную дисфункцию (ЭД), можно определить как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии вышеперечисленных биологически активных веществ [1]. Например, ЭД может проявляться нарушениями нейрогуморальной регуляции тонуса сосудов, их ремоделированием, активацией тромбогенеза и воспаления, усиленной адгезией лейкоцитов к эндотелию и другим дисфункциям, приводящим к расстройству регионарного кровообращения и микроциркуляции. К факторам риска ЭД относятся гиперхолестеринемия,

гипергомоцистеинемия, повышенные уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1 β , фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-6 и др.), тромбогенных факторов (фактор фон Виллебранда, P/E-селектины, молекула межклеточной адгезии 1 (англ. intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1), васкулярная молекула клеточной адгезии 1 (англ. vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1), ингибитор активации плазминогена 1 (англ. plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)), нарушения обмена NO и т.д.

Физиологические функции оксида азота II (NO) в поддержке эндотелия и профилактике ЭД довольно разнообразны: вазодилатация и поддержка притока крови к скелетной мускулатуре, нейромедиаторные эффекты, противовирусный и антибактериальный иммунитет, противовоспалительное действие (в т.ч. при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2-го типа (СД2)) [2], регуляция апоптоза, ферроптоза, пироптоза, аутофагии и функции митохондрий. Кроме того, NO является важной промежуточной молекулой в посттрансляционном нитрозилировании белков протеома человека [3]. Поэтому диетические, фармакологические инутрицевитические подходы, нормализующие гомеостаз NO, весьма перспективны для лечения эндотелиопатии.

Нутрицевитические способы нормализации обмена NO были подробно рассмотрены в работе [4]. Систематический компьютерный анализ 26 103 публикаций методами топологического подхода к распознаванию позволил выделить наиболее важные направления клинических исследований взаимосвязей между обменом NO и нутриентами:

- выработка NO из аргинина посредством эндотелиальной NO-синтетазы (англ. endothelial NO-synthetase, eNOS);
- нитратосодержащие продукты;
- фолаты и витамин B12 в гомеостазе NO (включая эффекты модификаций молекулы витамина B12);
- другие витамины группы B (B1, B2, B7), витамины-антиоксиданты (C и E), витамины-гормоны (D3 и A);
- электролиты магний и кальций;
- участие микробиома в выработке NO.

Однако круг молекул, влияющих на обмен NO, гораздо шире. Например, нитропруссид натрия является нитровазодилатором быстрого действия. Антиоксидантный пептид глутатион устранял ЭД и улучшал биодоступность NO у пациентов с атеросклерозом (n=17), потенцируя опосредованную ацетилхолином вазодилатацию [5]. Аденозин вызывал гипоксическую дилатацию мелких коронарных артерий [6], а антагонист аденозиновых рецепторов (1,3-дипропил-8-сульфопениксантин) – наоборот, гипертонию и ускоренную деградацию NO [7]. Активация A2-пуринорецепторов аденозином стимулирует транспорт L-аргинина и биосинтез NO в эндотелиальных клетках [8]. Вазодилатация, вызванная 5-гидрокситриптамином, опосредована выработкой NO [9] и других веществ.

Помимо прямого воздействия на биосинтез NO экзогенные молекулы могут влиять на эндотелий опосредованно – например, через гликокаликс. Эндотелиальный гликокаликс представляет собой особую разновидность «нежнейшей» соединительной ткани – гетерополисахаридный слой толщиной 0,2–5 мкм, который покрывает эндотелий с интралюминальной стороны и образован протеогликанами, гликопротеинами и гликозаминогликанами. Состояние гликокаликса имеет значение для пациентов, выздоравливающих после операции, т.к. большинство хирургических вмешательств связано с так называемым хирургическим стрессом, обусловленным ишемическими повреждениями тканей. Нарушение эндотелиального гликокаликса было описано у пациентов с травмами, септическим шоком, ишемией и во время обширных

хирургических вмешательств. Гипергликемия через гексозаминовый путь нарушает активацию пути IR/IRS/PI3-K/Akt, что приводит к нарушению регуляции активности eNOS [10].

Состояние гликокаликса определяет восприимчивость пациентов к сепсису (состоянию, характеризующемуся критическими показателями воспаления, нитрозативно-оксидативного стресса) и неадекватному иммунному ответу на инфекцию. В плазме крови больных с сепсисом отмечена деформация эндотелиального гликокаликса с формированием нейтрофильных ловушек, резко повышены экспрессия нейтрофильной эластазы и ферроптоз эндотелиоцитов [11].

Цель – систематизация информации о влиянии различных молекул на модуляцию уровней NO в норме и при патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Поиск публикаций / Search for publications

В базе биомедицинских публикаций PubMed/MEDLINE по запросу “nitric oxide AND endothelium” найдено 27 869 статей (с пиком в 2005 г.). После загрузки данной выборки проведен их анализ. Для нахождения наиболее информативных ключевых слов выполнено сравнение с контрольной выборкой из 27 869 текстов, случайно выбранных из 381 145 публикаций, найденных по запросу “Dose-Response Relationship, Drug [MeSH Terms] AND (Animals [MeSH Terms] OR Humans [MeSH Terms] OR Rats [MeSH Terms] OR Cells, Cultured [MeSH Terms]) NOT nitric NOT oxide”. Эти массивы публикаций анализировались с использованием топологического и метрического подходов к анализу данных [15, 16].

Методология анализа / Methodology for analysis

Методами топологического анализа данных изучен массив из всех имеющихся к настоящему времени публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям влияния различных молекул на уровни NO. Методология анализа литературы была многократно описана ранее [12–14].

Анализ основан на нахождении наиболее информативных терминов (ключевых слов, их сочетаний, рубрик Международной классификации болезней 10-го пересмотра, разделов международной номенклатуры Gene Ontology и др.) при сравнении выборки литературы с контрольной выборкой. В качестве контрольной использовали описанную выше выборку публикаций из PubMed/MEDLINE. Все ключевые слова сортировали по эмпирическим функционалам информативности Рудакова–Торшина в контексте комбинаторной теории разрешимости [12].

Затем проводили комбинаторное тестирование условия разрешимости [12] и из списка терминов выделяли только термины с наибольшей информативностью, которые принципиально необходимы для выполнимости данного условия. В результате систематического анализа литературы определены наиболее информативные биомедицинские термины, отличающие тексты исследований по NO от публикаций в контроле. На основании полученного списка терминов осуществляли дальнейший поиск и отбор источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

В результате проведенного анализа выделены 40 ключевых слов, отличающих публикации по NO и молекулам от публикаций в контроле (“production”, “via”, “increases”, “effects”, “improves”, “release”, “activation”, “vasodilation”, “bioavailability”, “supplementation”, “enhances”, “increased”, “activat*”, “relax**”,

“generat*” и др.). В результате анализа полей “[MeSH Terms]” в массиве из 27 869 публикаций по NO и эндотелию составлен список из 123 молекул (табл. 1). Анализ данного списка позволяет выделить несколько групп молекул, улучшающих обмен NO:

- макро- и микронутриенты;
- компоненты природных экстрактов;
- лекарственные препараты;
- молекулы, воздействующие на обмен NO через гликокаликс (включая сулодексид).

Таблица 1 (начало). Группы соединений и конкретные молекулы, модулирующие обмен оксида азота

Table 1 (beginning). Groups of compounds and specific molecules modulating nitric oxide metabolism

Молекула / Molecule	Число публикаций / Number of publications
NG-нитроаргинин метил / NG-nitroarginine methyl	1832
S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин / S-nitroso-N-acetylpenicillamine	55
Аденозин / Adenosine	27
Аденозиндифосфат / Adenosine diphosphate	125
Аденозинтрифосфат / Adenosine triphosphate	120
Алпростадил / Alprostadil	12
Альбутерол / Albuterol	12
Альдостерон / Aldosterone	11
Амилорид / Amiloride	11
Амлодипин / Amlodipine	13
Андростадиины / Androstadienes	57
Антагонисты простагландина / Prostaglandin antagonists	16
Антагонисты серотонина / Serotonin antagonists	13
Апамин / Aramin	137
Аргинин / Arginine	992
Аскорбиновая кислота / Ascorbic acid	60
Ацетилсалициловая кислота / Acetylsalicylic acid	66
Атенолол / Atenolol	10
Ацетилхолин / Acetylcholine	370
Ацетофеноны / Acetophenones	60
Бензохиноны / Benzoquinones	11
Биоптерины / Biopterins	28
Бифенильные соединения / Biphenyl compounds	11
Блокаторы кальциевых каналов / Calcium channel blockers	11
Валин / Valine	9
Верапамил / Verapamil	56
Вещество P / Substance P	136
Витамин E / Vitamin E	18
Гемин / Hemin	11
Генистеин / Genistein	18
Гептановая кислота / Heptanoic acid	35
Гидрохиноны / Hydroquinones	33

Гистамин / Histamine	115
Глибурид / Glyburide	193
Глюкоза / Glucose	75
Госсипол / Gossypol	19
Гуанетидин / Guanethidine	12
Гуанидины / Guanidines	74
Дактиномицин / Dactinomycin	39
Дексаметазон / Dexamethasone	55
Диклофенак / Diclofenac	26
Дилтиазем / Diltiazem	26
Динопрост / Dinoprost	125
Изопротеренол / Isoproterenol	147
Изофлуран / Isoflurane	28
Илопрост / Iloprost	28
Индометацин / Indomethacin	25
Инсулин / Insulin	107
Ионофоры кальция / Calcium ionophores	11
Кальцимицин / Calcimycin	451
Капсаицин / Capsaicin	42
Каптоприл / Captopril	32
Карбахол / Carbachol	114
Катехин / Catechin	18
Кверцетин / Quercetin	21
Кетансерин / Ketanserin	23
Колфорсин / Colforsin	73
Кофеин / Caffeine	21
Кромакалим / Cromakalim	33
Куркумин / Curcumin	14
Ловастатин / Lovastatin	12
Лозартан / Losartan	54
Мазопрокол / Masoprocol	20
Малеимины / Maleimides	16
Маннит / Mannitol	27
Мевалоновая кислота / Mevalonic acid	12
Мелатонин / Melatonin	28
Мелиттен / Melittin	11
Метахолин / Methacholine	54
Метиленовый синий / Methylene blue	285
Метионин / Methionine	12
Метоксамин / Methoxamine	43
Метопролол / Metoprolol	10
Метформин / Metformin	18
Миконазол / Miconazole	21
Молсидомин / Molsidomine	95
Морфолины / Morpholines	69
Никардипин / Nicardipine	15
Никорандил / Nicorandil	10
Нитроаргинин / Nitroarginine	561
Нитроглицерин / Nitroglycerin	280
Нитропруссид / Nitroprusside	1434

Таблица 1 (окончание). Группы соединений и конкретные молекулы, модулирующие обмен оксида азота

Table 1 (end). Groups of compounds and specific molecules modulating nitric oxide metabolism

Молекула / Molecule	Число публикаций / Number of publications
Нифедипин / Nifedipine	58
Омега-N-метиларгинин / Omega-N-methylarginine	536
Папаверин / Papaverine	71
Пеницилламин / Penicillamine	111
Пинацидил / Pinacidil	13
Празозин / Prazosin	39
Проадифен / Proadifen	16
Проантоцианидины / Proanthocyanidins	10
Прогестерон / Progesterone	12
Пропаноламины / Propranolamines	10
Пропофол / Propofol	28
Пропранолол / Propranolol	61
Релаксин / Relaxin	10
Рианодин / Ryanodine	12
Ротенон / Rotenone	11
Сапонины / Saponins	26
Серотонин / Serotonin	231
Симвастатин / Simvastatin	40
Стильбены / Stilbenes	59
Сулодексид / Sulodexide	14
Сульфаниламиды / Sulfonamides	85
Сурамин / Suramin	17
Тапсигаргин / Thapsigargin	40
Тетраэтиламмоний / Tetraethylammonium	107
Тиоктовая кислота / Thioctic acid	12
Убаин / Ouabain	65
Уридин трифосфат / Uridine triphosphate	25
Фентоламин / Phentolamine	33
Флавоноиды / Flavonoids	79
Фолиевая кислота / Folic acid	11
Хинакрин / Quinacrine	16
Хиноксалины / Quinoxalines	186
Холинергические агенты / Cholinergic agents	11
Хроманы / Chromans	11
Циклогексимид / Cycloheximide	57
Цитруллин / Citrulline	13
Эгтазовая кислота / Egtazic acid	18
Эналаприл / Enalapril	12
Эналаприлат / Enalaprilat	15
Эпопростенол / Epoprostenol	74
Эстрадиол / Estradiol	122

Примечание. Молекулы упорядочены по алфавиту.

Note. The molecules are arranged alphabetically.

Макро- и микронутриенты / Macro- and micronutrients

Детальные результаты систематического анализа витаминов и других нутриентов, поддерживающих гомеостаз NO и противодействующих формированию эндотелиопатии, представлены в работе [4]. Прежде всего, следует отметить макронутриент аминокислоту L-аргинин – физиологический предшественник образования NO при эндотелий-зависимой вазорелаксации [17]. Пероральный прием L-аргинина (6 г/сут, 1 мес) увеличивал уровень NO и общий антиоксидантный статус у пациентов с диабетом и атеросклерозом периферических артерий нижних конечностей (n=38) [18]. Агматин (продукт декарбоксилирования аргинина) активирует eNOS через имидазолиновые рецепторы, стимулируя выработку NO за счет увеличения цитозольного кальция [19].

Интересно отметить, что высокосолевая диета, способствующая потерям микронутриентов, значительно снижала экспрессию гена eNOS и эндотелий-зависимую релаксацию сосудов в ответ на ацетилхолин. L-аргинин (100 мг/кг/сут) увеличивал эндотелий-зависимую вазорелаксацию у крыс, получавших высокосолевую диету, за счет усиления экспрессии eNOS в эндотелии брюшной аорты и повышения уровня биосинтеза NO [20]. Снижение концентрации артериолярного тетрагидробиоптерина (производного фолатов, см. ниже) связано с образованием супероксида из eNOS у мышей, получавших пищу с высоким содержанием соли [21].

Аскорбиновая кислота и кальцитриол влияют на уровни NO и другие биомаркеры эндотелиальной функции в модели атеросклероза у крыс. Прием аскорбиновой кислоты и кальцитриола в течение 30 сут снизил экспрессию провоспалительных моноцитов (p<0,05). Кальцитриол превзошел аскорбиновую кислоту в повышении концентрации супероксиддисмутазы (p<0,05), оба витамина в одинаковой степени способствовали снижению уровней провоспалительного белка MCP-1 и повышению NO [22]. Аскорбиновая кислота улучшала NO-зависимую вазодилатацию плечевой артерии во время упражнений на силу кисти у пожилых [23] и восстанавливала активность eNOS в эндотелии при гипоксии [24].

Аскорбиновая кислота также усиливает активность eNOS за счет повышения уровней внутриклеточного тетрагидробиоптерина – производного фолатов [25]. Фолаты и их активный метаболит 5-метилтетрагидрофолат улучшают биодоступность NO за счет повышения активности эндотелиальной eNOS [26], снижают выработку супероксида в подкожных венах пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (n=117), увеличивая уровни тетрагидроптерина и активность eNOS [27]. Показано влияние тетрагидробиоптерина (19 мг/кг внутривенно) на биодоступность NO и почечную гемодинамику у здоровых добровольцев: отмечено дозозависимое увеличение концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и уровней NOx (с 49,3 до 59,7 мкМ; p=0,058) в сыворотке крови. Оральный прием тетрагидроптерина в течение 3 сут (800 мг/сут) имел схожие эффекты [28].

Альфа-токоферол влияет на синтез эндотелиального NO посредством воздействия на eNOS. Альфа-токоферол (10–200 мкМ, 24 ч) увеличил фосфорилирование eNOS по серину-1177, образование цитруллина и цГМФ. Совместная инкубация клеток с аскорбиновой кислотой (100 мкМ, 24 ч) усилила эффекты альфа-токоферола на фосфорилирование eNOS и образование NO [29].

Полиненасыщенная омега-3 жирная кислота эйкозапентаеновая кислота вызывала Ca-независимую активацию eNOS, транслокацию eNOS в цитозоль и ее диссоциацию от кавеолина-1, что приводит к эндотелий-зависимой вазорелаксации [30]. Эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты в соотношении 6:1 ослабляли сократительные реакции артерий посредством повышенного эндотелиального образования NO через серотонинергические пути [31].

Яркие эффекты воздействия на NO были показаны и для других микронутриентов. Альфа-липоевая кислота вызывала NO-опосредованную вазодилатацию у пациентов с СД2 [32]. Дозозависимая потенциация марганцем NO-опосредованной вазорелаксации связана с продлением периода полураспада NO посредством Mn-зависимой супероксиддисмутазы [33]. Дефицит тиамин связан со снижением выработки NO и вызывает ЭД. Удаление тиамин из рациона приводило к снижению релаксации, опосредованной ацетилхолином, и повышению вазоконстрикции, опосредованной фенилэфрином. Использование углеродных микросенсоров для постоянного измерения выработки NO показало значительное сокращение выработки NO из-за уменьшения экспрессии eNOS в аорте с дефицитом тиамин [34].

Компоненты природных экстрактов / Components of natural extracts

Полифенолы

Наиболее исследованными соединениями, влияющими на обмен NO, являются полифенолы, особенно биофлавоноиды. Подавляющее число этих соединений являются не микронутриентами, а нутрицевтиками, т.е. компонентами природных экстрактов, способствующими профилактике заболеваний.

Полифенол ресвератрол (фитоалексин с множественными сердечно-сосудистыми и метаболическими эффектами) усиливал экспрессию и активность эндотелиальной eNOS. Кроме того, мРНК eNOS стабилизировалась ресвератролом [35]. Ресвератрол влияет на опосредованную NO сосудистую функцию в моделях гипертонии, способствуя повышению уровней метаболитов NO и экспрессии эндотелиальной eNOS и тем самым снижая артериальное давление (АД) [36]. Ресвератрол улучшал выработку эндотелиального NO как посредством повышения экспрессии eNOS, так и через стимуляцию активности eNOS. Молекулярные пути, лежащие в основе этих эффектов ресвератрола, включают сиртин-1 (SIRT1), AMPK, Nrf2 и рецепторы эстрогена [37]. Ресвератрол улучшает микроциркуляцию мышц через NO-зависимый механизм, который блокируется ФНО- α , вызывающим окислительный стресс и микрососудистую ЭД [38].

Полифенол куркумин (2000 мг/сут, 12 нед) у здоровых мужчин и женщин пожилого возраста (50–75 лет, n=39) улучшал функцию эндотелия сосудов за счет увеличения биодоступности NO и снижения окислительного стресса. Реакция кровотока в предплечье на инфузии ацетилхолина увеличилась на 37% после куркумина (площадь под кривой 107 ± 13 ; исходно 84 ± 11 ; $p=0,03$). Лечение куркумином тормозило снижение ацетилхолин-зависимой вазодилатации, вызванное ингибитором eNOS NG-монометил-L-аргинином ($p=0,03$), тогда как плацебо не оказало никакого эффекта [39].

Полифенол птеростильбен, активный компонент черники, стимулирует выработку NO посредством активации (фосфорилирования) eNOS. Выработка NO и фосфорилирование eNOS тормозились ингибиторами фосфоинозитид-3-киназы и Akt, но не антагонистом эстрогеновых рецепторов [40].

Полифенол питецатаннол-3'-O- β -D-глюкопиранозид (компонент экстракта ревеня) активирует eNOS посредством ингибирования активности аргиназы. Полифенол эпигаллокатехин-3-галлат (компонент зеленого чая) активировал эндотелиальную eNOS посредством активации фосфатидилинозитол-3-киназы (англ. phosphoinositide 3-kinase, PI3K), протеинкиназы A (англ. protein kinase A, PKA) и протеинкиназы B (или Akt), внеклеточной сигнально-регулируемой киназы 1/2 (англ. extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2), приводящей к фосфорилированию eNOS по Ser1179 [41].

Тритерпеноидный сапонин и биостероид гинзенозид Rg3 увеличивал выработку NO путем усиления фосфорилирования eNOS и стимуляции экспрессии генов *eNOS*, *PI3K* и *AMPK* через повышение регуляции кальмодулин-киназы-2 [42].

Биофлавоноиды

Активно изучается модуляция продукции NO [43]. В частности, широко известный флавоноид кверцетин повышает биодоступность NO, вырабатываемого эндотелием, в аортах крыс с моделью СД2 [44].

Биофлавоноиды показали целый спектр различных механизмов молекулярного воздействия на биосинтез NO. Наиболее изученным из них является активация и/или повышение уровней экспрессии eNOS по сигнальному пути PI3K и Akt. Например, биофлавоноид байкалин улучшал выработку NO в микрососудистых эндотелиальных клетках сердца посредством активации пути PI3K-Akt-eNOS, тормозя ишемические повреждения, снижая экспрессию белков некроптоза клеток (RIP1, RIP3, MLKL) [45]. Эндотелиальная продукция NO стимулировалась биофлавоноидом хризинном в изолированной аорте крысы, в то время как ингибитор киназы PI3K (вортманнин) подавлял эндотелиальную зависимость [46].

Показано участие андрогенового рецептора в продукции NO, индуцированной икарином (флавоноид, выделенный из *Epimedium herba*) в венозных эндотелиальных клетках человека. Икариин-индуцированное фосфорилирование eNOS было отменено антагонистом андрогеновых рецепторов (нилутамидом), ингибитором киназы PI3K (вортманнином) и ингибитором ERK1/2 (PD98059) [47].

Никотифлорин (флавоноидный гликозид, извлеченный из цветков сафлоры красильной (дикий шафран) и используемый в традиционной народной медицине) уменьшал церебральное повреждение и повышал экспрессию eNOS у крыс с моделью ишемии головного мозга. После общей 4-часовой гипоксии и 12-часовой реоксигенации активность eNOS, уровни мРНК и белка eNOS в эндотелиоцитах, обработанных никотифлорином (25–100 мкг/мл), были значительно выше, чем в контроле [48].

Влияние флавонола апигенина на продукцию NO осуществляется через кальций-активируемые калиевые каналы. Апигенин активирует калиевую проводимость клетки, что приводит к гиперполяризации и притоку Ca^{2+} , активирующему биосинтез NO [49].

Биофлавоноиды диосмин и бромелаин характеризуются доказанным положительным эффектом в терапии пациентов с варикозным расширением вен, стимулируя высвобождение NO в эндотелиоцитах [50]. Диосмин ослабляет ишемическое повреждение миокарда через eNOS-зависимый механизм [51], восстанавливает нарушения регуляции АД у крыс с гипертонией, вызванной дезоксикортикостероном ацетатом (также посредством поддержки обмена NO и антиоксидантного баланса) [52].

Достаточно хорошо изучены эффекты биофлавоноида гесперидина на обмен NO при различных патологиях. Гесперидин стимулирует ваниллоидный рецептор TRPV1, что приводит к образованию NO и к экспрессии рецептора MasR в эндотелиоцитах спонтанно гипертензивных крыс. Ингибирование Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой киназы II (англ. Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) и eNOS устраняло гесперидин-индуцированную продукцию NO, т.е. гесперидин активирует сигнальные пути CaMKII/p38-MAPK/MasR и CaMKII/eNOS/NO [53]. Длительное лечение гесперидином улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию в артериях спонтанно гипертензивных крыс через участие eNOS и калиевых Kv-каналов [54].

Показаны NO-зависимые нейропротекторные эффекты гесперидина на различных моделях нейропатологии. Профилактика

гесперидином ослабляет церебральное ишемическое повреждение и нарушения памяти через путь NO [55, 56]. Гесперидин оказывает антидепрессантоподобное действие через сигнальный путь L-аргинин-NO-цГМФ и поддержку уровней мозгового нейротрофического фактора (англ. brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [57]. Нейропротекторное действие гесперидина в пентилентетразоловой модели генерализованной эпилепсии у мышей связано с воздействием на обмен NO через сигнальный путь NO-цГМФ [58]. Также гесперидин (500 мг/сут, 3 нед) стимулирует выработку NO в эндотелиоцитах, улучшая эндотелиальную функцию и снижая маркеры воспаления у пациентов с метаболическим синдромом (n=24) [59].

Защитное действие флавонола кемпферола против повреждения эндотелия обусловлено улучшением продукции NO и снижением уровня асимметричного диметиларгинина (который ингибирует eNOS) у мышей с делецией гена *ApoE* [60]. Флавоноид эпикатехин (экстракт белого чая, айва) повышал уровень NO в эндотелиальных клетках посредством ингибирования НАДФН-оксидазы¹ [61].

Антоцианы экстракта шелковицы (цианидин-3-рутинозид и цианидин-3-глюкозид) ослабляли ЭД у крыс с моделью старения (D-галактоза) посредством регуляции активности eNOS. *In vitro* антоцианы блокировали образование активных форм кислорода, вызванное D-галактозой, активировали эндотелиальную eNOS, экспрессию SIRT1 и восстанавливали уровни NO в эндотелиоцитах. *In vivo* они смягчали эндотелиальное старение и окислительный стресс в аорте стареющих крыс, повышали уровни NO в сыворотке, увеличивали фосфорилирование eNOS и экспрессию деацетилазы SIRT1 [62]. В частности, цианидин-3-глюкозид повышал экспрессию eNOS, вызывая двукратное увеличение продукции NO через фосфорилирование Src и ERK1/2 посредством усиления связывающей активности фактора транскрипции Sp1 с участком ДНК GC-box промотора eNOS [63].

Изофлавоны генистеин активирует eNOS через фосфорилирование eNOS по остатку Ser1179 по PI3K/Akt-зависимому сигнальному пути [64]. Генистеин усиливал релаксацию спонтанно гипертензивной аорты крысы путем трансактивации рецептора эпидермального фактора роста (англ. epidermal growth factor receptor, EGFR) после связывания с мембранными эстрогеновыми рецепторами и активации связанного с G-белком эндотелиального eNOS-пути. Эти данные свидетельствуют о том, что быстрое сосудистое действие генистеина опосредовано негеномными путями и не ассоциировано с его ингибирующими свойствами тирозинкиназы. Генистеин трансактивирует EGFR через мембранный ER посредством путей, связанных с G-белком [65].

Изофлавоны даидзеин и 17β-эстрадиол усиливали активность eNOS, связанную с увеличением экспрессии кальмодулина и уменьшением экспрессии кавеолина-1 [66]. Изофлавоны пуэарин (компонент экстракта чая пуэр) снижал общий уровень холестерина в сыворотке и усиливал экспрессию eNOS в эндотелии крыс с моделью гиперхолестеринемии, вызванной диетой [67]. Изофлавоны формонетин (40 мг/кг, 1 нед) повышал эндотелиальную eNOS и защищал сосудистый эндотелий в модели тромбоза и воспаления глубоких вен у крыс [68].

Другие компоненты

Известны и другие компоненты природных экстрактов, воздействующие на обмен NO прямо или опосредованно. Небелковая аминокислота L-теанин из экстракта чая стимулирует выработку NO в эндотелиальных клетках через фосфорилирование eNOS по остатку Ser1177. Фосфорилирование eNOS тормозилось посредством ингибитора ERK1/2 (PD-98059) и ингибитора PI3K (вортман-

нин), что указывает на участие пути PI3K/ERK1/2 в продукции NO и артериальной вазодилатации [69].

Биоактивный липид сфингозин-1-фосфат (англ. sphingosine-1-phosphate, S1P) повышал уровень NO и простаглицина через пять рецепторов S1P (S1P1, S1P2 и т.д.) [70]. Сезамол (компонент экстракта семян кунжута) высвобождал NO из эндотелиальных клеток вен. Увеличение экспрессии гена *eNOS*, вызванное сезамолом, обусловлено активацией сигнального пути PI3K/Akt/PKB [71]. Мезаконитин (алкалоид корней *Aconitum japonicum*) способствовал вазорелаксации посредством притока Ca²⁺ и повышения активности eNOS [72].

Лекарственные препараты / Medicines

Нестероидные противовоспалительные препараты

Действующие начала ряда лекарств, помимо осуществления основного эффекта, также могут положительно воздействовать на биосинтез NO, улучшая вазодинамику и тормозя развитие ЭД. Например, нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) ацетилсалициловая кислота увеличивал экспрессию eNOS (+70%) и биодоступность NO (+33%) в эндотелиальных клетках вен человека [73].

Ацетилсалициловая кислота вызывала дозозависимое высвобождение NO из сосудистого эндотелия, причем этот эффект не зависел от увеличения внутриклеточного кальция. Ее метаболит, салициловая кислота, или обратимый ингибитор циклооксигеназы 1/2 (ЦОГ 1/2) индометацин не смогли модулировать высвобождение NO. Наблюдаемый эффект ацетилсалициловой кислоты, по-видимому, обусловлен прямым ацетилированием белка eNOS, но не ингибированием ЦОГ 1/2 или супероксид-опосредованной деградации NO [74].

НПВП цефекоксиб модулирует NO и активные формы кислорода в модели ишемического повреждения почек и в модели гипоксии аорты крысы. Цефекоксиб уменьшал содержание креатинина и мочевины в сыворотке крови, концентрацию малональдегида в почках, повышал активность супероксиддисмутазы почек, снижал уровень глутатиона и гистопатологические показатели через 24 и 48 ч после ишемии [75].

Интересно отметить NO-стимулирующие эффекты многочисленных разновидностей препаратов, направленных на лечение артериальной гипертензии: β-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ренина, диуретиков, так называемых антагонистов кальция и других препаратов.

β-блокаторы

Высвобождение NO из эндотелиальных клеток стимулируется β-блокаторами третьего поколения (небиволол, карведилол) посредством оттока аденозинтрифосфата (АТФ). Ферментативное расщепление внеклеточного АТФ апиразой и блокада P2Y-пуринорецепторов сурамином ингибируют вызванное β-блокаторами высвобождение NO и гломерулярную вазорелаксацию. Блокада высвобождения АТФ блокаторм механочувствительных ионных каналов Gd³⁺ также подавляла зависимое от β-блокаторов высвобождение АТФ и NO [76].

Небиволол (селективный блокатор β1-адренорецепторов с дополнительным вазодилатирующим действием) активировал eNOS, увеличивая транслокацию eNOS, фосфорилирование Ser1177 и, соответственно, высвобождение NO. Полное ингибирование высвобождения NO достигнуто путем одновременной блокады β3-адренорецепторов и эстрогеновых рецепторов [77].

¹ НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

Показаны сосудистые эффекты длительного введения пропранолола (неселективный β -адреноблокатор, антагонист 5-HT_{1A}-рецепторов) после хронической блокады eNOS (N(ω)-нитро-L-аргинин метиловый эфир (англ. N(ω)-nitro-L-arginine methyl ester, L-NAME), 20 мг/сут) у гипертензивных крыс. Пропранолол (30 мг/сут) давался одновременно с L-NAME в питьевой воде. Уровни NO₂/NO₃ в плазме крови и активность супероксиддисмутазы были снижены у крыс после L-NAME, и оба эти явления значительно тормозились пропранололом [78].

Ингибитор АПФ (эналаприл, 20 мг/кг/сут) повышал биосинтез NO за счет активности аргиназы, eNOS и нитратредуктазы [79]. Каптоприл усиливал вазорелаксацию посредством активации биосинтеза NO [80]. Алискирен (ингибитор ренина) улучшал биодоступность NO и защищал сосуды от спонтанных атеросклеротических изменений. Совместное лечение прямым ингибитором ренина и блокатором рецепторов ангиотензина II имеет аддитивный защитный эффект [81].

Телмисартан (блокатор рецепторов ангиотензина с селективной активацией гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (англ. peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- γ) увеличил индуцированный ацетилхолином уровень NO на 5,5 нмоль/л (по сравнению с контролем) у генетически гиперлипидемических кроликов [82]. Диуретик фуросемид дозозависимо усиливал высвобождение эндотелиальных кининов, NO и простагландина [83].

Антагонисты кальция

Особого внимания заслуживает группа препаратов, известная под таким весьма условным названием, как «антагонисты кальция». Сам по себе термин означает, что препарат антагонистичен неким биологическим эффектам иона кальция. Однако он появился в то время, когда еще не была известна сущность потенциал-зависимых кальциевых каналов и было обнаружено, что некоторые органические соединения в определенном смысле «противодействуют» влиянию кальция на кардиомиоциты. Поэтому термин носит условно-описательный характер и не подразумевает конкретного молекулярного механизма. Он неточен, и использовать его не следует, а лучше заменить более конкретными механистическими терминами [84].

Более того, само антигипертензивное действие многих препаратов, известных как «антагонисты кальция», может быть обусловлено совершенно другими механизмами, не имеющими ни малейшего отношения к обмену кальция [85]. Одним из таких механизмов и является воздействие на обмен NO, которое может затрагивать (или не затрагивать) кальций-зависимые молекулярные механизмы (несмотря на очевидные противоречия в имеющихся данных, см. ниже).

Нифедипин увеличивал биодоступность эндотелиального NO посредством пока не известных молекулярных механизмов [86]. Пранидипин усиливал действие NO, высвобождаемого эндотелием, за счет увеличения накопления цГМФ и повышения активности супероксиддисмутазы, тогда как амлодипин и нифедипин, как утверждается, не оказывали существенного влияния [87]. В то же время в другом исследовании амлодипин (блокатор медленных кальциевых каналов 2-го поколения) увеличивал уровень эндотелиального NO за счет повышения экспрессии eNOS и продления периода полураспада NO посредством антиоксидантных механизмов [88].

Бенидипин (длительно действующий блокатор дигидропиридиновых кальциевых каналов) также стимулирует выработку NO в эндотелии. Лизофосфатидилхолин, компонент окислен-

ных липопротеинов низкой плотности, индуцировал активацию каспазы-3 с последующим апоптозом эндотелиальных клеток. Бенидипин способствовал выработке NO посредством eNOS и накоплению цГМФ (уровни которого повышаются при воздействии NO на гуанилатциклазу), предотвращая активацию проапоптотической каспазы-3 [89].

Статины

Определенные NO-секреторные эффекты были отмечены для статинов – препаратов, направленных на снижение гиперхолестеремии посредством ингибирования таргетного фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (англ. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA, HMG-CoA) редуктазы. В клиническом исследовании статины улучшали NO-опосредованную вазодилатацию в ответ на ацетилхолин [90]. При этом истощение изопреноидов статинами противодействовало вызванному цитокинами снижению экспрессии эндотелиального NO и повышало активность eNOS в эндотелиальных клетках пупочной вены человека [91].

Благоприятные вазоактивные эндотелиальные эффекты флувастатина связаны с модуляцией уровней простагландина I₂ (англ. prostaglandin I₂, PGI₂) и NO. Уровень экспрессии генов PGI₂-синтазы и eNOS, продукция PGI₂ и NO достоверно индуцировались флувастатином [92].

Розувастатин (10 мг/кг/сут) улучшал ЭД у спонтанно гипертензивных крыс посредством снижения регуляции кавеолина-1 и активации eNOS. Экспрессия eNOS не изменилась, тогда как уровень NOx и фосфорилированной eNOS на Ser1177 был повышен в сочетании с пониженным уровнем кавеолина-1 [93]. Розувастатин улучшал базальную активность NO почечных сосудов у пациентов с гиперхолестеринемией [94].

Аторвастатин восстанавливал нарушенные сосудистые эндотелий-зависимые релаксации, опосредованные NO и эндотелий-производными гиперполяризующими факторами у крыс с моделью сепсиса. Предварительная обработка крыс аторвастатином (10 мг/кг *per os*) до воспроизведения модели сепсиса сохранила ацетилхолин-индуцированную релаксацию, экспрессию eNOS и стимулированное ацетилхолином высвобождение NO [95].

Ловастатин поддерживал NO-опосредованную релаксацию сонных артерий у кроликов с моделью гиперхолестеринемии. Холестерин нарушал ацетилхолин-индуцированное расслабление (81%), и этот эффект был предотвращен ловастатином (98%) [96].

Антидиабетические препараты

Антидиабетические препараты различных категорий (бигуаниды, производные сульфонилмочевины, активаторы рецепторов, активируемых PPAR, также могут влиять на обмен NO.

Бигуанид метформин вызывал NO-опосредованную дилатацию в подвздошной артерии у анестезированных свиней за более короткое время, чем инсулин. И инсулин, и метформин напрямую стимулировали выработку NO эндотелием артерий [97]. Инъекция инсулина привела к значительному повышению уровня предшественника NO (N-гидрокси-L-аргинина) у здоровых добровольцев (33,0 \pm 13,1 нмоль/100 мл/мин; контроль: 16,2 \pm 12,2 нмоль/100 мл/мин; $p < 0,01$), тогда как у пациентов с СД2 такого повышения не наблюдалось [98].

Троглитазон (агонист PPAR- γ) устраняет ингибирование продукции NO высоким уровнем глюкозы при СД2 [99]. Пиоглитазон (агонист PPAR- α/γ) индуцировал расширение артериол посредством влияния на выработку NO и активность калиевых каналов. Ингибитор eNOS L-NAME снижал вазодилатацию, вызванную пиоглитазоном. Ингибирование растворимой гуанилат-

циклазы, фосфатидилинозитол-3-киназы и амфетамина аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (англ. adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) проявляло эффекты, сопоставимые с эффектом L-NAME. Вазодилатация, вызванная пиоглиптоном, также ингибировалась неселективным блокатором калиевых каналов и потенциал-зависимым ингибитором каналов (Kv) 4-аминопиридином [100].

Глимепирид (третье поколение сульфонилмочевинного противодиабетического препарата) индуцировал продукцию NO в эндотелиальных клетках коронарных артерий человека через сигнальный путь PI3K-Akt. Глимепирид (0,1–10 мкМ) увеличивал продукцию NO в 1,8 раза ($p < 0,05$), ингибитор PI3K LY294002 снижал выработку NO, вызванную глимепиридом, на 68% [101].

Ингибирование дипептидилпептидазы-4 саксаглиптином усиливало высвобождение NO и снижало АД и уровни растворимой ICAM-1 в модели гипертензии у крыс [102].

Гормональные препараты

Стероидные препараты (кортикостероиды, эстрогены, гестагены) также улучшают биосинтез NO. Кортикостероиды активируют eNOS через глюкокортикоидный рецептор, стимулирующий PI3K и Akt-киназы [103]. Альдостерон усиливал стимулированную лигандом продукцию NO в эндотелиальных клетках. Кратковременное предварительное воздействие альдостерона увеличивало АТФ-индуцированную выработку NO с повышенным фосфорилированием eNOS в Ser1179, что блокировалось антагонистом минералокортикоидных рецепторов (эплереноном) и ингибитором PI3K (LY294002) [104].

Эстрадиол, действуя через альфа-рецептор эстрогена, восстанавливал активность диметиламиногидролазы и продукцию NO эндотелиоцитами [105]. Эстроген увеличивал выработку NO в бронхиальном эпителии человека, тогда как антагонист рецептора эстрогена (ICI-182780) устранял этот эффект. Эффекты эстрогена на NO опосредовались кавеолоном-1, поскольку они блокировались с помощью пептида домена кавеолина-1. Обработка клеток эстрогеном увеличивала активацию эндотелиальной eNOS и фосфорилирование киназы Akt [106].

Эстрадиол вызывал изменения в Akt-зависимой активации эндотелиальной eNOS и вазодилатации за счет увеличения фосфорилирования Akt с последующим фосфорилированием eNOS и кальций-зависимой активности eNOS. Эти эффекты блокировались ингибитором PI3K (вортманнин) и антагонистом эстрогеновых рецепторов (ICI182780) [107].

Этинилэстрадиол и эстрадиол по-разному влияют на окислительный стресс и синтез NO: синтетический этинилэстрадиол не увеличивал синтез NO и не защищал клетки от окислительного стресса, тогда как эстрадиол увеличивал жизнеспособность эндотелиоцитов [108].

Дроспиренон (прогестин и антиандрогенный препарат) увеличивал эндотелиальный синтез NO посредством комбинированного действия на прогестероновые и минералокортикоидные рецепторы. Когда клетки подвергаются воздействию альдостерона, обнаруживается снижение экспрессии eNOS, которому противодействовал дроспиренон [109].

Другие препараты

Показаны эффекты и для других групп препаратов. Стимуляция пуринорецепторов P2y вызывала эндотелий-зависимую вазодилатацию через продукцию NO. Эффект пуринергического релаксанта был снижен на 77% антагонистом P2y (реактивный синий-2) и ингибитором eNOS (L-NAME) [110].

Ингибитор фосфодиастеразы теофиллин в аортах крыс в культуре увеличил высвобождение NO. Ингибитор eNOS (L-NAME) и неспецифический ингибитор гуанилатциклазы (метиленовый синий) снижают вызванную теофиллином вазодилатацию, что доказывает влияние теофиллина на биосинтез и секрецию NO [111].

Убаин (кардиостимулирующее, антиаритмическое средство, которое блокирует Na^+/K^+ -АТФазу клеточной мембраны кардиомиоцитов) вызывал высвобождение NO посредством PI3K/Akt-зависимого пути в аорте крыс с сердечной недостаточностью [112].

Пропофол (короткодействующее снотворное для внутривенного введения) снижал апоптоз, повышал экспрессию белка эндотелиальной eNOS и биосинтез NO в эндотелиальных клетках вен при окислительном стрессе [113]. Изофлуран, который используется для общей анестезии во время беременности, увеличивал уровни метаболитов NO у крыс, что сопровождалось снижением активности матриксной металлопротеиназы-2 [114].

Сравнение препаратов

Сравнительное исследование препаратов из перечисленных выше групп, проведенное на животных с экспериментальным дефицитом половых гормонов, подтвердило влияние различных сердечно-сосудистых лекарственных средств, включая ингибиторы АПФ (лизиноприл), β -адреноблокаторы (биспролол, небиволлол), ингибиторы кальция (нифедипин), препараты, снижающие уровень холестерина (симвастатин), и гепариноиды (сулодексид), на вазодилатирующую функцию эндотелия.

По положительному влиянию на эндотелий-зависимую вазодилатацию у крыс наилучшие результаты соответствовали сулодексиду (стандартизированная смесь глюкозаминогликанов), и исследуемые препараты начали располагаться следующим образом: сулодексид \rightarrow лизиноприл \rightarrow симвастатин \rightarrow небиволлол \rightarrow биспролол \rightarrow нифедипин [115]. Поэтому особый интерес представляет более подробное рассмотрение свойства сулодексида, воздействующего на структуру гликокаликса и функцию эндотелия.

Гликокаликс и биосинтез NO / Glycocalyx and NO biosynthesis

Гликокаликс представляет собой желеобразный слой особой разновидности соединительной ткани, покрывающий эндотелий и состоящий из «шубки» гликозаминогликанов, протеогликанов и адсорбированных белков плазмы крови. Он действует как механосенсор напряжения сдвига сосудистой стенки и участвует в регуляции сосудистого тонуса, проницаемости, коагуляции и активации иммунной подсистемы комплемента, регулирует взаимодействие и активацию клеток крови с эндотелиоцитами.

Наличие гликокаликса достаточной толщины (высоты) с физиологически нормальной молекулярной структурой принципиально необходимо для выполнения функции эндотелия (рис. 1а). Нарушения гликокаликса участвуют в патогенезе атеросклероза, ишемии, воспаления и диабетических сосудистых осложнений [116]. Ингибирование моноцитарного хемотаксического белка MCP-1 восстанавливает барьерную функцию эндотелия клубочков почек при диабетической нефропатии путем реконструкции слоя гликокаликса [117]. В частности, сохраняется гематозенцефалический барьер (ГЭБ) во многом контролируется эндотелиальным гликокаликсом микрососудов мозга – критически важным компонентом структуры ГЭБ. Гликокаликс отвечает за поддержание электрического заряда и непрерывного слоя ионов, регулирующих проницаемость микрососудов для определенных молекул и электролитов, необходимых для поддержания функций мозга, модуляции воспаления и коагуляции крови [118] (рис. 1б).

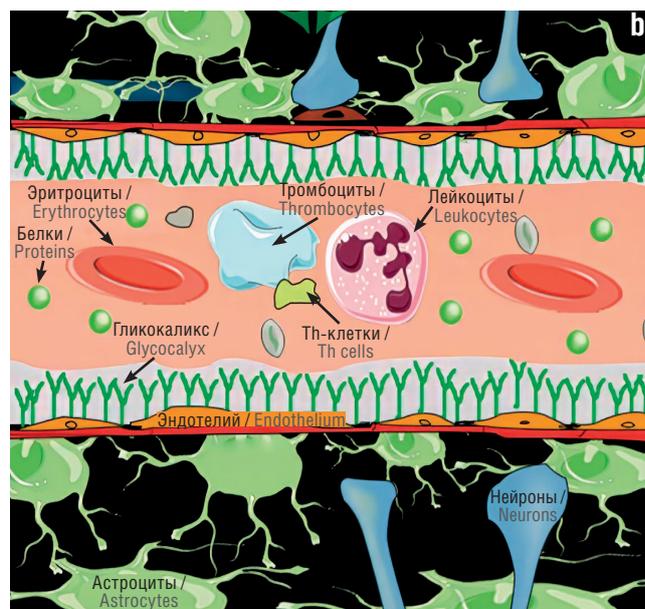
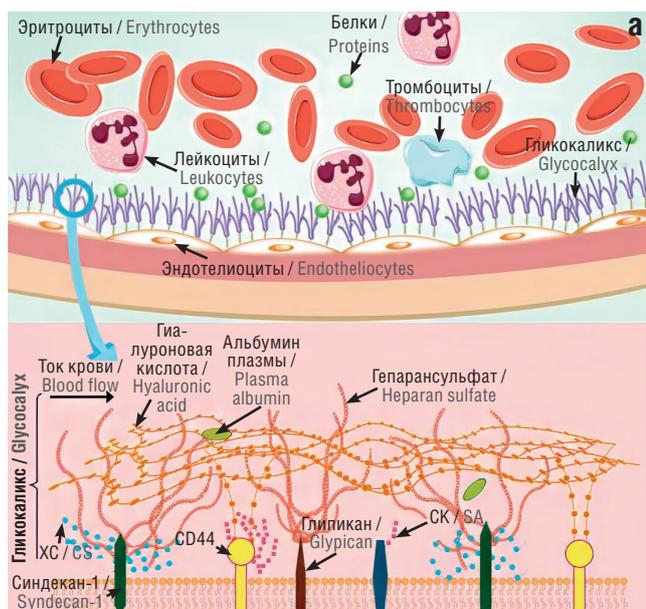


Рисунок 1. Структура и функция гликокаликса (адаптировано из [118]):

а – молекулярные компоненты гликокаликса; **б** – гликокаликс и гематоэнцефалический барьер.

ХС – хондроитин сульфаты; CD44 – гликопротеин, играющий важную роль в межклеточных взаимодействиях, клеточной адгезии и миграции; СК – сиаловая кислота

Figure 1. Glycocalyx structure and function (adapted from [118]):

a – molecular components of glycocalyx; **b** – glycocalyx and blood-brain barrier.

CS – chondroitin sulfates; CD44 – glycoprotein that plays an important role in intercellular interactions, cell adhesion, and migration; SA – sialic acid

Заметим, что участие гликокаликса в формировании ГЭБ неразрывно связано с регуляцией нейровоспаления – особой воспалительной реакции мозга, характерной для старта нейродегенеративной патологии. Нейровоспаление задействует разные механизмы устранения погибающих нейронов и глии: апоптоз, пироптоз, некроз, ферроптоз и аутофагию [119]. Инициация гибели нейронов по пути ферроптоза ассоциирована с дисфункцией обмена NO и деструкцией эндотелиального гликокаликса микрососудистой сети. При этом отмечаются изменения в экспрессии определенных генов и уровнях регуляторных микроРНК, эпигенетических факторов, что вносит значительный вклад в понимание сложной этиологии нейровоспаления [120].

Как показано на рисунке 1а, гликокаликс действует как интерактивный каркас, который регулирует взаимодействие эндотелия сосудов с циркулирующими клетками крови и таким образом служит ключевым модификатором эндотелиальной функции. Белки, которые адсорбируются на гликокаликсе при условии его целостности, участвуют в прикреплении к сосудистой стенке необходимых клеток, регуляции миграции клеток, воспаления, свертывания крови и метаболизма липидов.

Если физиологически нормальный эндотелиальный гликокаликс выполняет важнейшую адаптивную функцию, то дисфункциональный гликокаликс способствует формированию и прогрессированию сердечно-сосудистых/цереброваскулярных заболеваний. Повреждение гликокаликса при хирургических вмешательствах вызывает гиперплазию эндотелия, тромбообразование, стеноз и артериосклероз. При повреждении гликокаликса происходит отрыв молекул синдекана-1 от гликокаликса. Поэтому повышенные уровни синдекана-1 в крови являются биомаркером деградации гликокаликса и связаны с высокой смертностью [121]. В исследовании пациентов с ишемической болезнью сердца (n=528) высокие уровни синдекана-1 были достоверно ассоциированы с нарушенной вазодилатацией микрососудистого русла [122].

Потенциальный механизм деградации гликокаликса включает экзоцитоз органелл лизосом и высвобождение их высокоокислотного содержимого во внеклеточную среду. Промежуточное

вещество в синтезе NO, NG-гидрокси-L-аргинин (ингибитор фермента аргиназы, продукт трансформации L-аргинина при участии eNOS), может сократить экзоцитоз этих органелл, что тормозит деградацию гликокаликса [121].

Фармакологически повреждение эндотелиального гликокаликса можно предотвратить с помощью антитромбина III, доксациклина, гидрокортизона, этанерцепта или доноров NO, ингаляций водорода и применения сулодексида [123]. Использование блокатора ферроптоза сивелистата снижало проницаемость легочных сосудов, защищало целостность гликокаликса, уменьшало ферроптоз [124].

Следует отметить важность адекватной физической нагрузки и для нормализации обмена NO, и для восстановления эндотелиального гликокаликса. Регулярные упражнения усиливают эффект снижения АД ацетилхолином за счет увеличения продукции NO [125]. В частности, они активируют кальций-зависимые калиевые каналы и усиливают продукцию NO в артериях и артериолах посредством вазорелаксации, вызванной ацетилхолином [126].

Тренировки на выносливость средней интенсивности улучшают целостность слоя эндотелиального гликокаликса и обмен NO у здоровых, ранее не тренированных молодых мужчин. После упражнений у испытуемых отмечались значительно более низкие концентрации сывороточных маркеров конечных продуктов повреждения гликокаликса (синдекана-1 и гепарансульфата) на фоне повышения антиоксидантной защиты [127]. Наиболее изученным фармакологическим средством для репарации гликокаликса является сулодексид, для которого были получены прямые и косвенные свидетельства о его воздействии на метаболизм NO.

Сулодексид: стимуляция регенерации гликокаликса и выработки NO / Sulodexide: stimulating glycocalyx regeneration and NO production

Фундаментальные исследования

Глюкозаминогликан сулодексид – перспективный агент для лечения ЭД, способствующий восстановлению структуры и функции гликокаликса. Он оказывает антитромботическое и фибринолитическое

ческое, противовоспалительное, сосудорасширяющее действие, а также способствует восстановлению гликокаликса. Сулодексид дозозависимо стимулирует вазодилатацию через эндотелий-зависимый биосинтез NO [128]. Релаксация артерий под действием сулодексида тормозилась посредством ингибитора eNOS L-NAME, что указывает на участие эндотелий-зависимого механизма на основе NO [129].

Сулодексид (2 мг/кг внутривенно, 7 сут) способствовал восстановлению эндотелиальной функции посредством реконструкции гликокаликса в модели ишемии при повреждении сонной артерии у крыс. Он улучшал цитоархитектуру эндотелиоцитов, повышал уровень eNOS, ослаблял эндотелиальную гиперплазию, снижал связанную с повреждением гликокаликса экспрессию рецепторов межклеточной адгезии (CD31 и ICAM-1) на фоне снижения количества лейкоцитов, С-реактивного белка и факторов, связанных с атеросклерозом (остеопонтин, ICAM-1) [130].

Нормальная интима сонной артерии покрыта интегрированным гликокаликсом (рис. 2а, 2б), который является непрерывным и однородным. После применения модели повреждения баллоном на эндотелиальных клетках все еще оставались голые участки, указывающие на отсутствие гликокаликса (рис. 2с), а эндотелиальные клетки характеризовались нечеткой цитоархитектурой. Сулодексид (рис. 2д, 2е) стимулировал значительную реконструкцию гликокаликса, улучшение внешнего вида органелл. За счет реконструкции гликокаликса он способствовал функциональному и конструктивному восстановлению эндотелия. Группа «операция + физраствор» показала признаки неоинтимальной гиперплазии по сравнению с нормальной контрольной группой, тогда как группа «операция + сулодексид» восстановила нормальную структуру эндотелия. Нормальная функция эндотелиальных клеток зависит от активности eNOS, которая вырабатывала NO и отвечала за регулирование физиологической функции сосудистой стенки. Группа «операция + физраствор» показала признаки чрезмерной пролиферации эндотелиальных клеток, но имела более низкие уровни eNOS по сравнению с контрольными группами. Напротив, в группе «операция + сулодексид» поврежденная баллоном сонная артерия восстановила свою естественную структуру, а уровни функциональной eNOS вернулись к норме [130].

Сулодексид защищал сосудистый эндотелий от апоптоза в условиях модели ишемии (депривация кислорода и глюкозы) путем увеличения экспрессии генов и белков супероксиддисмутазы-1 и глутатионпероксидазы-1. В дозах 0,25 и 0,5 Ед/мл он значительно ослабил продукцию активных форм кислорода и малондиальдегида, что согласуется с антиоксидантными свойствами сулодексида [131].

Сулодексид нормализует ЭД у животных с экспериментальным сахарным диабетом. Индуцированный стрептозотоцином диабет приводит к развитию ЭД, о чем свидетельствовало снижение экспрессии eNOS и повышение экспрессии эндотелина-1. Сулодексид увеличивал экспрессию eNOS и снижал уровень эндотелина-1 в большей степени, чем молекула сравнения (этилметилгидроксипиридина сукцинат) [132].

После лечения крыс с нефрэктомией сулодексидом протеинурия была заметно ослаблена, через 4 нед зарегистрировано значительное снижение уровня креатинина сыворотки наряду со значительным уменьшением показателей гломерулярного склероза и тубулоинтерстициального фиброза. Сулодексид обратил вспять снижение экспрессии eNOS после нефрэктомии [133].

Клинические исследования

Сулодексид широко используется в лечении как артериальных, так и венозных тромботических расстройств. Помимо общепризнанного антитромботического действия он характеризуется эндотелиопротекторным потенциалом. Эндотелиопротекция сулодексидом целесообразна у пациентов с СД2, артериальной гипертонией, коронавирусной инфекцией COVID-19, после хирургических вмешательств и при других заболеваниях.

СД2 связан с нарушениями структуры и толщины гликокаликса и повышенной проницаемостью сосудов, которые восстанавливаются после терапии сулодексидом. Прием сулодексида (200 мг/сут, 2 мес) пациентами с СД2 (n=10) привел к достоверному увеличению толщины эндотелиального гликокаликса (p<0,05) [134]. Пациенты с СД2 имели более тонкий гликокаликс по сравнению со здоровыми участниками в контрольной группе (0,64 мкм, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,57–0,75; контроль: 0,78 мкм, 95% ДИ 0,71–0,85). После лечения сулодексидом средняя толщина гликокаликса у пациентов увеличилась до 0,93 мкм (95% ДИ 0,83–0,99 мкм; p<0,05 при сравнении с группой плацебо) (рис. 3).

Метаанализ 8 исследований (n=3019, средний возраст участников 61 год) подтвердил снижение АД посредством сулодексида у пациентов как с артериальной гипертонией, так и без нее. По сравнению с контролем сулодексид приводил к значительному снижению систолического АД (–2,2 мм рт. ст.; 95% ДИ –4,1...–0,3; p=0,02) и диастолического АД (–1,7 мм рт. ст.; 95% ДИ –2,9...–0,6; p=0,004). У пациентов с артериальной гипертонией наблюдалось наибольшее снижение систолического и диастолического АД (–10,2/–5,4 мм рт. ст.; p<0,001). Уменьшение как систолического АД (r=0,64; p=0,03), так и диастолического АД (r=0,78; p=0,005) коррелировало со снижением альбуминурии (рис. 4) [135].

Сулодексид значительно снижал ЭД, облегчал боль в груди и сильное сердцебиение у пациентов с длительным COVID-19 (n=290). Усталость, одышка и боль в груди были наиболее распространенными симптомами. Через 21 день приема сулодексида уменьшились боли в груди (43,6%; контроль: 83,7%; p<0,001), сердцебиение (52,9%; контроль: 85,2%; p=0,009). Улучшение функции эндотелия, зависящее от NO, значительно коррелировало со снижением боли в груди и сердцебиения (p=0,03) [136].

Поддержка состояния эндотелиального гликокаликса гепарином, контроль нитрозативно-окислительного стресса и воспаления улучшали прогноз при кардиохирургических вмешательствах и сделали возможным сердечно-легочное шунтирование даже при остановке сердца [137]. Сулодексид подавлял артериальное сокращение через эндотелий-зависимый путь NO в тканях пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (n=8) [138].

Метаанализ 11 исследований подтвердил, что сулодексид улучшал безболезненную дистанцию ходьбы у пациентов с заболеванием периферических артерий нижних конечностей (облитерирующий эндартериит), что важно для повышения качества жизни таких больных [138].

Метаанализ 23 исследований (n=7153) показал эффективность сулодексида для терапии хронических заболеваний вен. Снижая уровни провоспалительных медиаторов, препарат уменьшал интенсивность боли, спазмов, отечности и общий балл симптоматики. Риск нежелательных явлений достоверно не отличался между группами сулодексида и плацебо (отношение рисков 1,31; 95% ДИ 0,74–2,32). Общий риск побочных эффектов применения сулодексида был низким (3%; 95% ДИ 1–4). Сулодексид оказывал благоприятное веноактивное действие на основные признаки и симптомы хронических венозных заболеваний, реализующиеся через механизмы, связанные с NO и реконструкцией гликокаликса [139].

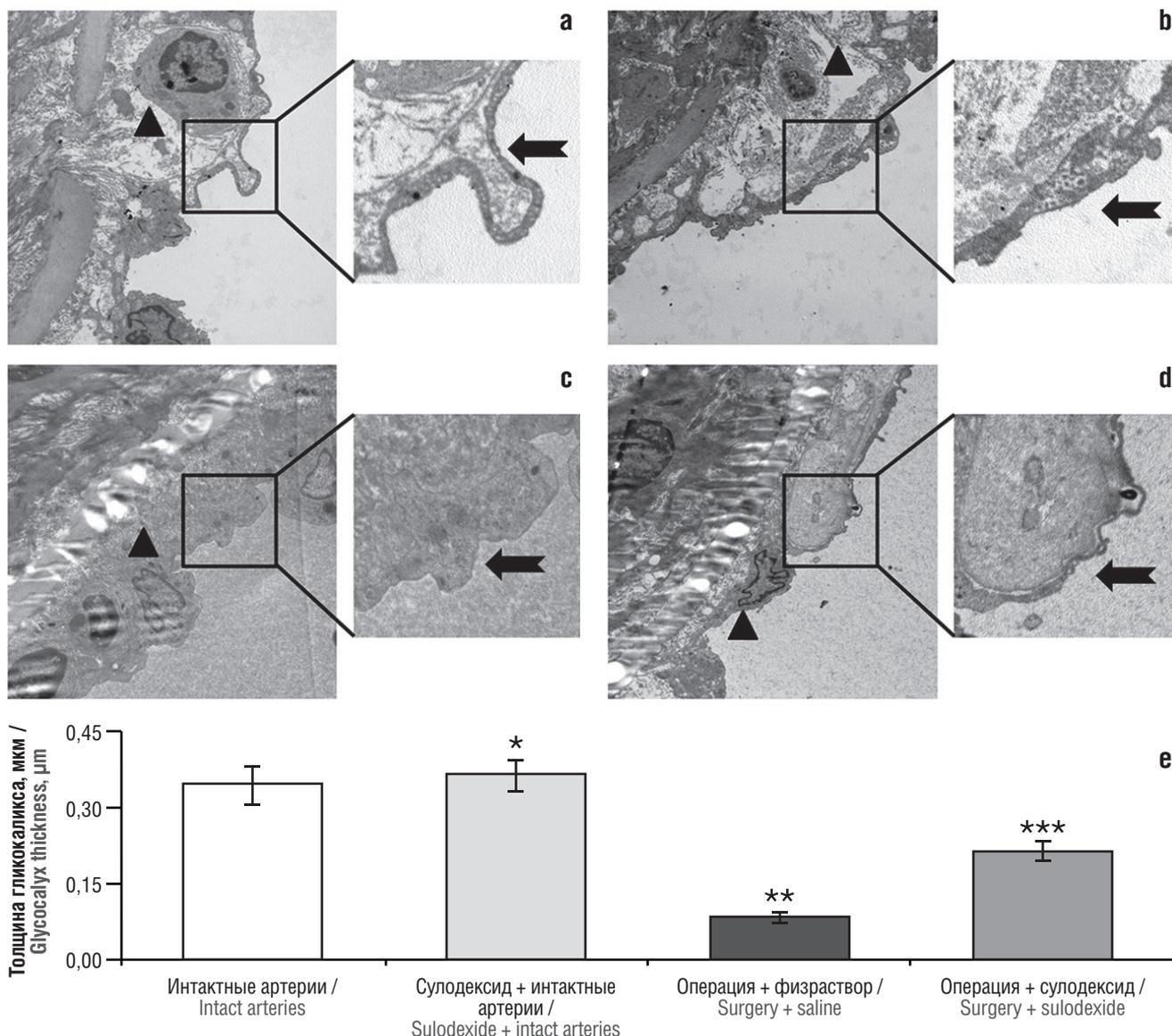


Рисунок 2. Сулодексид восстанавливает эндотелиальный гликокаликс (данные электронной микроскопии). Все изображения представляют люминальную сторону эндотелия, увеличение $\times 10\,000$ (адаптировано из [130]): **a** – контрольная группа с нормальным питанием и без хирургического вмешательства имеет четкую клеточную структуру (треугольник), которая покрыта гликокаликсом (стрелка); **b** – контрольная группа с сулодексидом, которая получила внутрибрюшинные инъекции препарата без хирургического вмешательства, также имеет четкую клеточную структуру (треугольник), которая покрыта гликокаликсом (стрелка); **c** – группа «операция + физраствор», которая имела травму, вызванную баллоном, и которой вводили физраствор (7 сут), показала слабую цитоархитектуру и нечеткие органеллы (треугольник), а также «оголенный» эндотелий без гликокаликса (стрелка); **d** – группа «операция + сулодексид», у которой была травма, вызванная баллоном, и которой вводили сулодексид (7 сут), характеризовалась неповрежденной цитоархитектурой (треугольник) и частично реконструированный гликокаликс (стрелка); **e** – количественный анализ толщины гликокаликса.
* $p > 0,05$ (контроль с сулодексидом по сравнению с нормальным контролем); ** $p < 0,05$ («операция + физраствор» по сравнению с нормальным контролем); *** $p < 0,05$ («операция + сулодексид» по сравнению с «операция + физраствор»)

Figure 2. Sulodexide restores endothelial glycoalkalix (electron microscopy). All images represent the luminal side of the endothelium; magnification $\times 10,000$ (adapted from [130]): **a** – the normally fed control group without surgery has a clear cellular structure (triangle) that is covered by glycoalkalix (arrow); **b** – the sulodexide control group, which received intraperitoneal injections of the drug without surgery, also has a clear cellular structure (triangle) that is covered by glycoalkalix (arrow); **c** – the “surgery + saline” group, which had balloon injury and was injected with saline (7 days), shows poor cytoarchitecture and fuzzy organelles (triangle), as well as exposed endothelium without glycoalkalix (arrow); **d** – the “surgery + sulodexide” group, which had balloon injury and received sulodexide (7 days), shows an intact cytoarchitecture (triangle) and partially reconstructed glycoalkalix (arrow); **e** – quantitative analysis of glycoalkalix thickness.

* $p > 0.05$ (sulodexide control versus normal control); ** $p < 0.05$ “surgery + saline” versus normal control; *** $p < 0.05$ “surgery + sulodexide” versus “surgery + saline”

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Оксид азота (NO) – уникальная молекула, необходимая для поддержки многочисленных физиологических процессов. Приведенные в настоящей работе результаты систематического анализа позволили описать круг веществ, способствующих улучшению биосинтеза и секреции NO (нутриенты, компоненты природных

экстрактов, действующие начала лекарств). Показана важность гликокаликса как регулятора функции эндотелия (особенно учитывая его высокую представленность в венозных, артериальных и капиллярных сосудах).

Из всего разнообразия молекул, воздействующих на эндотелий и биосинтез NO, выделяется сулодексид, который является наилучшей молекулой для воздействия на эндотелий, а также гликокаликс.

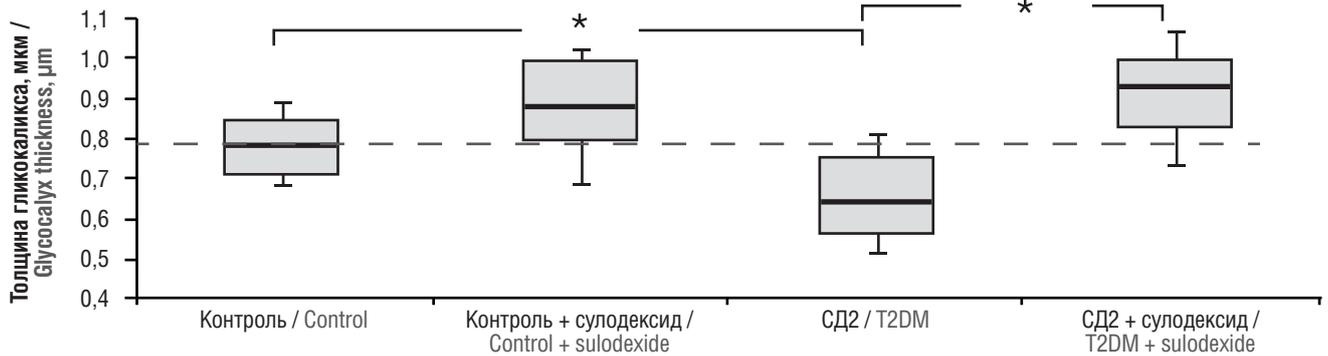


Рисунок 3. Влияние сулодексидна на эндотелиальный гликокаликс у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и здоровых контролей. Толщина гликокаликса была значительно уменьшена при СД2, а лечение сулодексидом восстанавливало ее до контрольных значений (адаптировано из [134]). * p<0,05

Figure 3. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and healthy controls. Glycocalyx thickness was significantly reduced in T2DM, and sulodexide treatment restored it to control values (adapted from [134]). * p<0.05

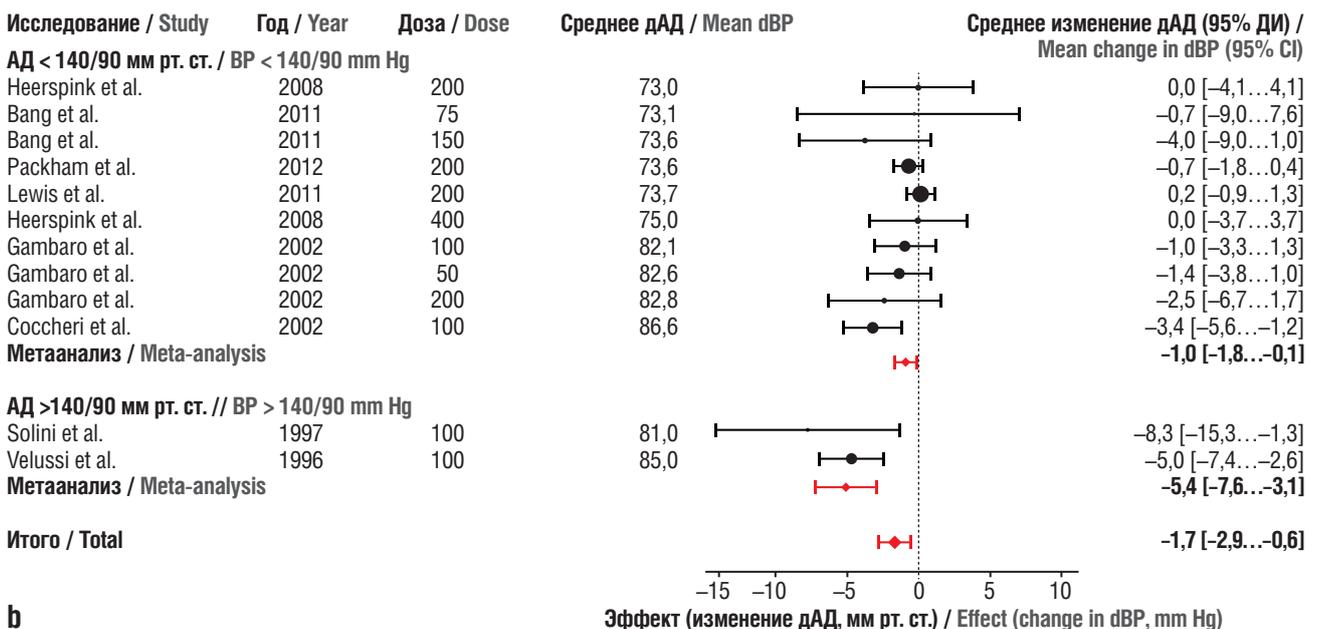
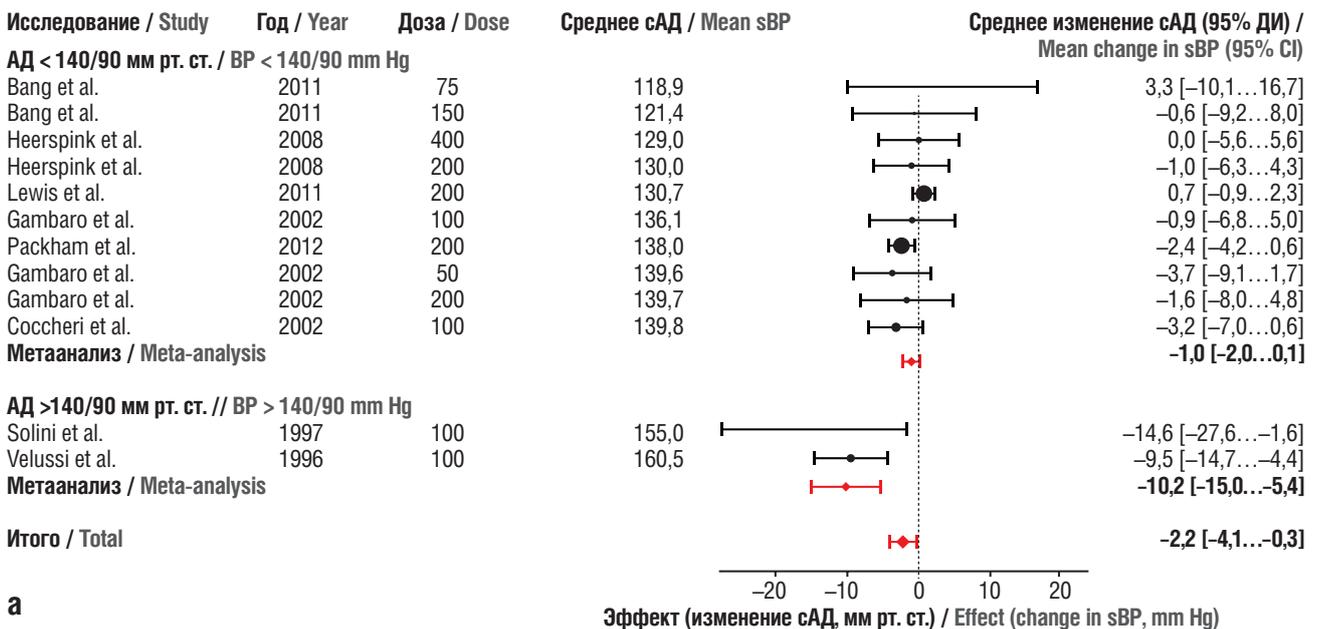


Рисунок 4. Метаанализ эффектов сулодексидна на артериальное давление (АД). Исследования разделены на исследования гипертоников (>140/90 мм рт. ст.) и нормотоников (<140/90 мм рт. ст.). Размер круга, представляющий средние изменения АД, пропорционален весу исследования (адаптировано из [135]): **а** – изменение систолического АД (сАД); **б** – изменение диастолического АД (дАД)

Figure 4. Meta-analysis of the effects of sulodexide on blood pressure (BP). Studies were divided into studies of hypertensive subjects (>140/90 mm Hg) and normotensive subjects (<140/90 mm Hg). The size of the circle representing the mean change in BP is proportional to the weight of the study (adapted from [135]): **a** – change in systolic BP (sBP); **b** – change in diastolic BP (dBP)

Приведены результаты фундаментальных и клинических исследований, подтверждающие протективное воздействие сулодексида на гликокаликс и функцию сосудистого эндотелия. Сулодексид (Вессел® Дуэ Ф – Alfasigma, Италия) является стимулятором регенерации гликокаликса и ингибитором ферментов, разрушающих гликокаликс.

Также он способствует преодолению эндотелиальной дисфункции, стимулируя вазорелаксацию посредством NO. Показано, что сулодексид является одной из наиболее изученных молекул, стимулирующей регенерацию гликокаликса, в результате чего восстанавливаются функции сосудистого эндотелия, в т.ч. гомеостаз NO.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 14.01.2025 В доработанном виде: 17.02.2025 Принята к печати: 21.02.2025 Опубликована онлайн: 25.02.2025	Received: 14.01.2025 Revision received: 17.02.2025 Accepted: 21.02.2025 Published online: 25.02.2025
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Раскрытие данных	Data sharing
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2025 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2025 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чучалин А.Г. Роль оксида азота в современной клинической практике: научный доклад на V Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (13 декабря 2017 г.). *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 503–11. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511>.
 Chuchalin A.G. A role of nitric oxide for the modern clinical practice: a scientific report at the 5th Pan-Russian Congress on pulmonary hypertension, December 13, 2017. *Pulmonologiya*. 2018; 28 (4): 503–11 (in Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511>.
 2. Cyr A.R., Huckaby L.V., Shiva S.S., Zuckerbraun B.S. Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020; 36 (2): 307–21. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>.
 3. Clancy R.M., Amin A.R., Abramson S.B. The role of nitric oxide in inflammation and immunity. *Arthritis Rheum*. 1998; 41 (7): 1141–51. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199807\)41:7<1141::AID-ART2>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199807)41:7<1141::AID-ART2>3.0.CO;2-S).
 4. Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г., Майорова Л.А. Витамины и другие нутриенты, поддерживающие гомеостаз оксида азота и противодействующие формированию эндотелиопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024; 16 (6): 89–96. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-6-89-96>.
 Torshin I.Y., Gromova O.A., Chuchalin A.G., Mayorova L.A. Vitamins and other nutrients that support nitric oxide homeostasis and counteract the development of endotheliopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;

16 (6): 89–96 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-6-89-96>.
 5. Prasad A., Andrews N.P., Padder F.A., et al. Glutathione reverses endothelial dysfunction and improves nitric oxide bioavailability. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34 (2): 507–14. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00216-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00216-8).
 6. Lynch F.M., Austin C., Heagerty A.M., Izzard A.S. Adenosine and hypoxic dilation of rat coronary small arteries: roles of the ATP-sensitive potassium channel, endothelium, and nitric oxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290 (3): H1145–50. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00314.2005>.
 7. Sousa T., Fernandes E., Nunes C., et al. Scavenging of nitric oxide by an antagonist of adenosine receptors. *J Pharm Pharmacol*. 2005; 57 (3): 399–404. <https://doi.org/10.1211/0022357055614>.
 8. Sobrevia L., Yudilevich D.L., Mann G.E. Activation of A2-purinoceptors by adenosine stimulates L-arginine transport (system y+) and nitric oxide synthesis in human fetal endothelial cells. *J Physiol*. 1997; 499 (Pt 1): 135–40. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1997.sp021916>.
 9. Ellwood A.J., Curtis M.J. Mechanism of 5-hydroxytryptamine-induced coronary vasodilation assessed by direct detection of nitric oxide production in guinea-pig isolated heart. *Br J Pharmacol*. 1996; 119 (4): 721–9. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1996.tb15732.x>.
 10. Federici M., Menghini R., Mauriello A., et al. Insulin-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase is impaired by O-linked

- glycosylation modification of signaling proteins in human coronary endothelial cells. *Circulation*. 2002; 106 (4): 466–72. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000023043.02648.51>.
11. Schlichting D., McCollam J.S. Recognizing and managing severe sepsis: a common and deadly threat. *South Med J*. 2007; 100 (6): 594–600. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e31804aa29f>.
 12. Torshin I.Y. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit Image Anal*. 2010; 20: 386–95. <https://doi.org/10.1134/S1054661810030156>.
 13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кобалава Ж.Д. и др. Дефицит магния и гиперкоагуляционные состояния: метрический анализ данных выборки пациентов 18–50 лет лечебно-профилактических учреждений России. *Кардиология*. 2018; 58 (4): 22–35. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.4.10106>.
 - Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kobalava Zh.D., et al. Deficit of magnesium and states of hypercoagulation: intellectual analysis of data obtained from a sample of patients aged 18–50 years from medical and preventive facilities in Russia. *Kardiologiya*. 2018; 58 (4): 22–35 (in Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.4.10106>.
 14. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В. и др. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен “fake news”. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (2): 146–63. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021>.
 - Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., et al. Analysis of 19.9 million publications from the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and the phenomenon of “fake news”. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (2): 146–63 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021>.
 15. Торшин И.Ю. О задачах оптимизации, возникающих при применении топологического анализа данных к поиску алгоритмов прогнозирования с фиксированными корректорами. *Информатика и ее применения*. 2023; 17 (2): 2–10. <https://doi.org/10.14357/19922264230201>.
 - Torshin I.Yu. On optimization problems arising from the application of topological data analysis to the search for forecasting algorithms with fixed correctors. *Informatics and Applications*. 2023; 17 (2): 2–10 (in Russ.). <https://doi.org/10.14357/19922264230201>.
 16. Торшин И.Ю. О формировании множеств прецедентов на основе таблиц разнородных признаков описаний методами топологической теории анализа данных. *Информатика и ее применения*. 2023; 17 (3): 2–7. <https://doi.org/10.14357/19922264230301>.
 - Torshin I.Yu. On the formation of sets of precedents based on tables of heterogeneous feature descriptions by methods of topological theory of data analysis. *Informatics and Applications*. 2023; 17 (3): 2–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.14357/19922264230301>.
 17. Palmer R.M., Rees D.D., Ashton D.S., Moncada S. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988; 153 (3): 1251–6. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(88\)81362-7](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(88)81362-7).
 18. Jabłęcka A., Bogdański P., Balcer N., et al. The effect of oral L-arginine supplementation on fasting glucose, HbA1c, nitric oxide and total antioxidant status in diabetic patients with atherosclerotic peripheral arterial disease of lower extremities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012; 16 (3): 342–50.
 19. Morrissey J.J., Klahr S. Arginine activation of nitric oxide synthase in endothelial cells. *Proc Assoc Am Physicians*. 1997; 109 (1): 51–7.
 20. Adejare A., Oloyo A., Anigbogu C., Jaja S. L-arginine supplementation increased only endothelium-dependent relaxation in sprague-dawley rats fed a high-salt diet by enhancing abdominal aorta endothelial nitric oxide synthase gene expression. *Clin Med Insights Cardiol*. 2020; 14: 1179546820902843. <https://doi.org/10.1177/1179546820902843>.
 21. Nurkiewicz T.R., Wu G., Li P., Boegehold M.A. Decreased arteriolar tetrahydrobiopterin is linked to superoxide generation from nitric oxide synthase in mice fed high salt. *Microcirculation*. 2010; 17 (2): 147–57. <https://doi.org/10.1111/j.1549-8719.2009.00014.x>.
 22. Heriansyah T., Dimiati H., Hadi T.F., et al. Ascorbic acid vs calcitriol in influencing monocyte chemoattractant protein-1, nitric oxide, superoxide dismutase, as markers of endothelial dysfunction: in vivo study in atherosclerosis rat model. *Vasc Health Risk Manag*. 2023; 19: 139–144. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S401521>.
 23. Trinity J.D., Wray D.W., Witman M.A., et al. Ascorbic acid improves brachial artery vasodilation during progressive handgrip exercise in the elderly through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016; 310 (6): H765–74. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00817.2015>.
 24. Wu J.R., Kao L.P., Wu B.N., et al. Buffered l-ascorbic acid, alone or bound to KMUP-1 or sildenafil, reduces vascular endothelium growth factor and restores endothelium nitric oxide synthase in hypoxic pulmonary artery. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015; 31 (5): 241–54. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2015.02.005>.
 25. Huang A., Vita J.A., Venema R.C., Keaney J.F. Jr. Ascorbic acid enhances endothelial nitric-oxide synthase activity by increasing intracellular tetrahydrobiopterin. *J Biol Chem*. 2000; 275 (23): 17399–406. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002248200>.
 26. Stanhewicz A.E., Kenney W.L. Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function. *Nutr Rev*. 2017; 75 (1): 61–70. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw053>.
 27. Antoniadou C., Shirodaria C., Warrick N., et al. 5-methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: effects on vascular tetrahydrobiopterin availability and endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation*. 2006; 114 (11): 1193–201. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.612325>.
 28. Artunc F., Essig M., Artunc N., et al. Effects of tetrahydrobiopterin on nitric oxide bioavailability and renal hemodynamics in healthy volunteers. *J Nephrol*. 2008; 21 (6): 850–60.
 29. Heller R., Werner-Felmayer G., Werner E.R. Alpha-tocopherol and endothelial nitric oxide synthesis. *Ann NY Acad Sci*. 2004; 1031: 74–85. <https://doi.org/10.1196/annals.1331.007>.
 30. Omura M., Kobayashi S., Mizukami Y., et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) induces Ca(2+)-independent activation and translocation of endothelial nitric oxide synthase and endothelium-dependent vasorelaxation. *FEBS Lett*. 2001; 487 (3): 361–6. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(00\)02351-6](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)02351-6).
 31. Zgheer F., Perrier S., Remila L., et al. EPA:DHA 6:1 is a superior omega-3 PUFAs formulation attenuating platelets-induced contractile responses in porcine coronary and human internal mammary artery by targeting the serotonin pathway via an increased endothelial formation of nitric oxide. *Eur J Pharmacol*. 2019; 853: 41–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.03.022>.
 32. Heitzer T., Finckh B., Albers S., et al. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2001; 31 (1): 53–61. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00551-2](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00551-2).
 33. Kasten T.P., Settle S.L., Misko T.P., et al. Manganese potentiation of nitric oxide-mediated vascular relaxation. *Eur J Pharmacol*. 1994; 253 (1-2): 35–43. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(94\)90754-4](https://doi.org/10.1016/0014-2999(94)90754-4).
 34. Gioda C.R., Capettini L.S., Cruz J.S., Lemos V.S. Thiamine deficiency leads to reduced nitric oxide production and vascular dysfunction in rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24 (2): 183–8. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.06.010>.
 35. Wallerath T., Deckert G., Ternes T., et al. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of

- endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2002; 106 (13): 1652–8. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000029925.18593.5c>.
36. DiNatale J.C., Crowe-White K.M. Effects of resveratrol supplementation on nitric oxide-mediated vascular outcomes in hypertension: a systematic review. *Nitric Oxide*. 2022; 129: 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.10.005>.
37. Xia N., Förstermann U., Li H. Resveratrol and endothelial nitric oxide. *Molecules*. 2014; 19 (10): 16102–21. <https://doi.org/10.3390/molecules191016102>.
38. Wang N., Ko S.H., Chai W., et al. Resveratrol recruits rat muscle microvasculature via a nitric oxide-dependent mechanism that is blocked by TNF α . *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011; 300 (1): E195–201. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00414.2010>.
39. Santos-Parker J.R., Strahler T.R., Bassett C.J., et al. Curcumin supplementation improves vascular endothelial function in healthy middle-aged and older adults by increasing nitric oxide bioavailability and reducing oxidative stress. *Aging*. 2017; 9 (1): 187–208. <https://doi.org/10.18632/aging.101149>.
40. Park S.H., Jeong S.O., Chung H.T., Pae H.O. Pterostilbene, an active constituent of blueberries, stimulates nitric oxide production via activation of endothelial nitric oxide synthase in human umbilical vein endothelial cells. *Plant Foods Hum Nutr*. 2015; 70 (3): 263–8. <https://doi.org/10.1007/s11130-015-0488-3>.
41. Lorenz M., Wessler S., Follmann E., et al. A constituent of green tea, epigallocatechin-3-gallate, activates endothelial nitric oxide synthase by a phosphatidylinositol-3-OH-kinase-, cAMP-dependent protein kinase-, and Akt-dependent pathway and leads to endothelial-dependent vasorelaxation. *J Biol Chem*. 2004; 279 (7): 6190–5. <https://doi.org/10.1074/jbc.M309114200>.
42. Hien T.T., Kim N.D., Pokharel Y.R., et al. Ginsenoside Rg3 increases nitric oxide production via increases in phosphorylation and expression of endothelial nitric oxide synthase: essential roles of estrogen receptor-dependent PI3-kinase and AMP-activated protein kinase. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010; 246 (3): 171–83. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.05.008>.
43. Duarte J., Francisco V., Perez-Vizcaino F. Modulation of nitric oxide by flavonoids. *Food Funct*. 2014; 5 (8): 1653–68. <https://doi.org/10.1039/c4fo00144c>.
44. Machha A., Achike F.I., Mustafa A.M., Mustafa M.R. Quercetin, a flavonoid antioxidant, modulates endothelium-derived nitric oxide bioavailability in diabetic rat aortas. *Nitric Oxide*. 2007; 16 (4): 442–7. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2007.04.001>.
45. Bai J., Wang Q., Qi J., et al. Promoting effect of baicalin on nitric oxide production in CMECs via activating the PI3K-AKT-eNOS pathway attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury. *Phytomedicine*. 2019; 63: 153035. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.153035>.
46. Villar I.C., Vera R., Galisteo M., et al. Endothelial nitric oxide production stimulated by the bioflavonoid chrysin in rat isolated aorta. *Planta Med*. 2005; 71 (9): 829–34. <https://doi.org/10.1055/s-2005-871296>.
47. Koizumi H., Yu J., Hashimoto R., et al. Involvement of androgen receptor in nitric oxide production induced by icariin in human umbilical vein endothelial cells. *FEBS Lett*. 2010; 584 (11): 2440–4. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.04.049>.
48. Li R., Guo M., Zhang G., et al. Nicotiflorin reduces cerebral ischemic damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in primarily cultured rat cerebral blood vessel endothelial cells. *J Ethnopharmacol*. 2006; 107 (1): 143–50. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.04.024>.
49. Erdogan A., Most A.K., Wienecke B., et al. Apigenin-induced nitric oxide production involves calcium-activated potassium channels and is responsible for antiangiogenic effects. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 (8): 1774–81. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02615.x>.
50. Gwozdinski L., Bernasinska-Slomczewska J., Hikisz P., et al. The effect of diosmin, escin, and bromelain on human endothelial cells derived from the umbilical vein and the varicose vein – a preliminary study. *Biomedicines*. 2023; 11 (6): 1702. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061702>.
51. de Almeida G.K.M., Jesus I.C.G., Mesquita T., et al. Post-ischemic reperfusion with diosmin attenuates myocardial injury through a nitric oxidase synthase-dependent mechanism. *Life Sci*. 2020; 258: 118188. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118188>.
52. Silambarasan T., Raja B. Diosmin, a bioflavonoid reverses alterations in blood pressure, nitric oxide, lipid peroxides and antioxidant status in DOCA-salt induced hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2012; 679 (1-3): 81–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.12.040>.
53. Gao G., Nakamura S., Asaba S., et al. Hesperidin preferentially stimulates transient receptor potential vanilloid 1, leading to NO production and mas receptor expression in human umbilical vein endothelial cells. *J Agric Food Chem*. 2022; 70 (36): 11290–300. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c04045>.
54. Dobiaš L., Petrová M., Vojtko R., Kristová V. Long-term treatment with hesperidin improves endothelium-dependent vasodilation in femoral artery of spontaneously hypertensive rats: the involvement of NO-synthase and K(v) channels. *Phytother Res*. 2016; 30 (10): 1665–71. <https://doi.org/10.1002/ptr.5670>.
55. Gaur V., Aggarwal A., Kumar A. Possible nitric oxide mechanism in the protective effect of hesperidin against ischemic reperfusion cerebral injury in rats. *Indian J Exp Biol*. 2011; 49 (8): 609–18.
56. Gaur V., Kumar A. Hesperidin pre-treatment attenuates NO-mediated cerebral ischemic reperfusion injury and memory dysfunction. *Pharmacol Rep*. 2010; 62 (4): 635–48. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(10\)70321-2](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(10)70321-2).
57. Donato F., de Gomes M.G., Goes A.T., et al. Hesperidin exerts antidepressant-like effects in acute and chronic treatments in mice: possible role of l-arginine-NO-cGMP pathway and BDNF levels. *Brain Res Bull*. 2014; 104: 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2014.03.004>.
58. Kumar A., Lalitha S., Mishra J. Possible nitric oxide mechanism in the protective effect of hesperidin against pentylentetrazole (PTZ)-induced kindling and associated cognitive dysfunction in mice. *Epilepsy Behav*. 2013; 29 (1): 103–11. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.007>.
59. Rizza S., Muniyappa R., Iantorno M., et al. Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (5): E782–92. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2879>.
60. Xiao H.B., Jun-Fang, Lu X.Y., et al. Protective effects of kaempferol against endothelial damage by an improvement in nitric oxide production and a decrease in asymmetric dimethylarginine level. *Eur J Pharmacol*. 2009; 616 (1-3): 213–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.06.022>.
61. Steffen Y., Schewe T., Sies H. (-)-Epicatechin elevates nitric oxide in endothelial cells via inhibition of NADPH oxidase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 359 (3): 828–33. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.05.200>.
62. Lee G.H., Hoang T.H., Jung E.S., et al. Anthocyanins attenuate endothelial dysfunction through regulation of uncoupling of nitric oxide synthase in aged rats. *Aging Cell*. 2020; 19 (12): e13279. <https://doi.org/10.1111/acer.13279>.
63. Xu J.W., Ikeda K., Yamori Y. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by cyanidin-3-glucoside, a typical anthocyanin pigment. *Hypertension*. 2004; 44 (2): 217–22. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000135868.38343.c6>.
64. Yang Y., Nie W., Yuan J., et al. Genistein activates endothelial nitric oxide synthase in broiler pulmonary arterial endothelial cells by an Akt-dependent mechanism. *Exp Mol Med*. 2010; 42 (11): 768–76. <https://doi.org/10.3858/emmm.2010.42.11.078>.
65. Lin A.H., Leung G.P., Leung S.W., et al. Genistein enhances relaxation of the spontaneously hypertensive rat aorta by transactivation of epidermal growth factor receptor following binding to membrane

- estrogen receptors- α and activation of a G protein-coupled, endothelial nitric oxide synthase. *Pharmacol Res.* 2011; 63 (3): 181–9. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.11.007>.
66. Woodman O.L., Missen M.A., Boujaoude M. Daidzein and 17 beta-estradiol enhance nitric oxide synthase activity associated with an increase in calmodulin and a decrease in caveolin-1. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004; 44 (2): 155–63. <https://doi.org/10.1097/00005344-200408000-00003>.
67. Yan L.P., Chan S.W., Chan A.S., et al. Puerarin decreases serum total cholesterol and enhances thoracic aorta endothelial nitric oxide synthase expression in diet-induced hypercholesterolemic rats. *Life Sci.* 2006; 79 (4): 324–30. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.01.016>.
68. Zhou Z., Zhou H., Zou X., et al. Formononetin regulates endothelial nitric oxide synthase to protect vascular endothelium in deep vein thrombosis rats. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2022; 36: 394632022111117. <https://doi.org/10.1177/0394632022111117>.
69. Siamwala J.H., Dias P.M., Majumder S., et al. L-theanine promotes nitric oxide production in endothelial cells through eNOS phosphorylation. *J Nutr Biochem.* 2013; 24 (3): 595–605. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.02.016>.
70. Rodríguez C., González-Díez M., Badimon L., Martínez-González J. Sphingosine-1-phosphate: a bioactive lipid that confers high-density lipoprotein with vasculoprotection mediated by nitric oxide and prostacyclin. *Thromb Haemost.* 2009; 101 (4): 665–73.
71. Chen P.R., Tsai C.E., Chang H., et al. Sesamol induces nitric oxide release from human umbilical vein endothelial cells. *Lipids.* 2005; 40 (9): 955–61. <https://doi.org/10.1007/s11745-005-1456-3>.
72. Mitamura M., Horie S., Sakaguchi M., et al. Mesaconitine-induced relaxation in rat aorta: involvement of Ca^{2+} influx and nitric-oxide synthase in the endothelium. *Eur J Pharmacol.* 2002; 436 (3): 217–25. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(01\)01623-5](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(01)01623-5).
73. Madajka M., Korda M., White J., Malinski T. Effect of aspirin on constitutive nitric oxide synthase and the bioavailability of NO. *Thromb Res.* 2003; 110 (5–6): 317–21. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(03\)00419-5](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(03)00419-5).
74. Taubert D., Berkels R., Grosser N., et al. Aspirin induces nitric oxide release from vascular endothelium: a novel mechanism of action. *Br J Pharmacol.* 2004; 143 (1): 159–65. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705907>.
75. Senbel A.M., AbdelMoneim L., Omar A.G. Celecoxib modulates nitric oxide and reactive oxygen species in kidney ischemia/reperfusion injury and rat aorta model of hypoxia/reoxygenation. *Vascul Pharmacol.* 2014; 62 (1): 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2014.04.004>.
76. Kalinowski L., Dobrucki L.W., Szczepanska-Konkel M., et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation.* 2003; 107 (21): 2747–52. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000066912.58385.DE>.
77. Ladage D., Brixius K., Hoyer H., et al. Mechanisms underlying nebivolol-induced endothelial nitric oxide synthase activation in human umbilical vein endothelial cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006; 33 (8): 720–4. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2006.04424.x>.
78. Priviero F.B., Teixeira C.E., Claudino M.A., et al. Vascular effects of long-term propranolol administration after chronic nitric oxide blockade. *Eur J Pharmacol.* 2007; 571 (2–3): 189–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.05.060>.
79. Sahach V.F., Baziliuk O.V., Stepanenko L.H., et al. Effect of enalapril on nitric oxide synthesis, oxidative metabolism, and vascular tone in aging rats. *Fiziol Zh (1994).* 2007; 53 (4): 15–26 (in Ukrainian).
80. Gauthier K.M., Cepura C.J., Campbell W.B. ACE inhibition enhances bradykinin relaxations through nitric oxide and B1 receptor activation in bovine coronary arteries. *Biol Chem.* 2013; 394 (9): 1205–12. <https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0348>.
81. Imanishi T., Tsujioka H., Ikejima H., et al. Renin inhibitor aliskiren improves impaired nitric oxide bioavailability and protects against atherosclerotic changes. *Hypertension.* 2008; 52 (3): 563–72. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.111120>.
82. Ikejima H., Imanishi T., Tsujioka H., et al. Effects of telmisartan, a unique angiotensin receptor blocker with selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-modulating activity, on nitric oxide bioavailability and atherosclerotic change. *J Hypertens.* 2008; 26 (5): 964–72. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e31813e3282f52c36>.
83. Wiemer G., Fink E., Linz W., et al. Furosemide enhances the release of endothelial kinins, nitric oxide and prostacyclin. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994; 271 (3): 1611–5.
84. Seifert R. Rethinking pharmacological nomenclature. *Trends Pharmacol Sci.* 2018; 39 (9): 785–97. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.06.006>.
85. Torshin I.Yu. Physiology and medicine. Bioinformatics in the post-genomic era. Nova Science Pub Inc; 2007: 302 pp.
86. Berkels R., Egink G., Marsen T.A., et al. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms. *Hypertension.* 2001; 37 (2): 240–5. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.2.240>.
87. Yang J., Fukuo K., Morimoto S., et al. Prandipine enhances the action of nitric oxide released from endothelial cells. *Hypertension.* 2000; 35 (1 Pt 1): 82–5. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.35.1.82>.
88. Berkels R., Taubert D., Bartels H., et al. Amlodipine increases endothelial nitric oxide by dual mechanisms. *Pharmacology.* 2004; 70 (1): 39–45. <https://doi.org/10.1159/000074241>.
89. Matsubara M., Yao K., Hasegawa K. Benidipine, a dihydropyridine-calcium channel blocker, inhibits lysophosphatidylcholine-induced endothelial injury via stimulation of nitric oxide release. *Pharmacol Res.* 2006; 53 (1): 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2005.08.006>.
90. Dillon G.A., Stanhewicz A.E., Serviente C., et al. Seven days of statin treatment improves nitric-oxide mediated endothelial-dependent cutaneous microvascular function in women with endometriosis. *Microvasc Res.* 2022; 144: 104421. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2022.104421>.
91. Jantzen F., Könemann S., Wolff B., et al. Isoprenoid depletion by statins antagonizes cytokine-induced down-regulation of endothelial nitric oxide expression and increases NO synthase activity in human umbilical vein endothelial cells. *J Physiol Pharmacol.* 2007; 58 (3): 503–14.
92. Skogastierna C., Luksha L., Kublickiene K., et al. Beneficial vasoactive endothelial effects of fluvastatin: focus on prostacyclin and nitric oxide. *Heart Vessels.* 2011; 26 (6): 628–36. <https://doi.org/10.1007/s00380-010-0097-x>.
93. Suh J.W., Choi D.J., Chang H.J., et al. HMG-CoA reductase inhibitor improves endothelial dysfunction in spontaneous hypertensive rats via down-regulation of caveolin-1 and activation of endothelial nitric oxide synthase. *J Korean Med Sci.* 2010; 25 (1): 16–23. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.1.16>.
94. Ott C., Schlaich M.P., Schmidt B.M., et al. Rosuvastatin improves basal nitric oxide activity of the renal vasculature in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2008; 196 (2): 704–11. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.020>.
95. Subramani J., Kathirvel K., Leo M.D., et al. Atorvastatin restores the impaired vascular endothelium-dependent relaxations mediated by nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factors but not hypotension in sepsis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009; 54 (6): 526–34. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181bfaf6d>.
96. Brandes R.P., Behra A., Lebherz C., et al. Lovastatin maintains nitric oxide – but not EDHF-mediated endothelium-dependent relaxation in the hypercholesterolemic rabbit carotid artery. *Atherosclerosis.* 1999; 142 (1): 97–104. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(98\)00197-x](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(98)00197-x).
97. O'Hara T.R., Markos F., Wiernsperger N.F., Noble M.I. Metformin causes nitric oxide-mediated dilatation in a shorter time than insulin in the iliac artery of the anesthetized pig. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012; 59 (2): 182–7. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e31823b4b94>.

98. Rajapakse N.W., Chong A.L., Zhang W.Z., Kaye D.M. Insulin-mediated activation of the L-arginine nitric oxide pathway in man, and its impairment in diabetes. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e61840. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061840>.
99. Kim J., Oh Y.S., Shinn S.H. Troglitazone reverses the inhibition of nitric oxide production by high glucose in cultured bovine retinal pericytes. *Exp Eye Res*. 2005; 81 (1): 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.01.010>.
100. Omae T., Nagaoka T., Tanano I., Yoshida A. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist, induces dilation of isolated porcine retinal arterioles: role of nitric oxide and potassium channels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52 (9): 6749–56. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6826>.
101. Ueba H., Kuroki M., Hashimoto S., et al. Glimepiride induces nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells via a PI3-kinase-Akt dependent pathway. *Atherosclerosis*. 2005; 183 (1): 35–9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.01.055>.
102. Mason R.P., Jacob R.F., Kubant R., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition with saxagliptin enhanced nitric oxide release and reduced blood pressure and sICAM-1 levels in hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012; 60 (5): 467–73. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e31826be204>.
103. Hafezi-Moghadam A., Simoncini T., Yang Z., et al. Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med*. 2002; 8 (5): 473–9. <https://doi.org/10.1038/nm0502-473>.
104. Mutoh A., Isshiki M., Fujita T. Aldosterone enhances ligand-stimulated nitric oxide production in endothelial cells. *Hypertens Res*. 2008; 31 (9): 1811–20. <https://doi.org/10.1291/hyres.31.1811>.
105. Novella S., Laguna-Fernández A., Lázaro-Franco M., et al. Estradiol, acting through estrogen receptor alpha, restores dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity and nitric oxide production in oxLDL-treated human arterial endothelial cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 365 (1): 11–6. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.08.020>.
106. Townsend E.A., Meuchel L.W., Thompson M.A., et al. Estrogen increases nitric-oxide production in human bronchial epithelium. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011; 339 (3): 815–24. <https://doi.org/10.1124/jpet.111.184416>.
107. Florian M., Lu Y., Angle M., Magder S. Estrogen induced changes in Akt-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase and vasodilation. *Steroids*. 2004; 69 (10): 637–45. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2004.05.016>.
108. Andozia M.B., Vieira C.S., Franceschini S.A., et al. Ethinylestradiol and estradiol have different effects on oxidative stress and nitric oxide synthesis in human endothelial cell cultures. *Fertil Steril*. 2010; 94 (5): 1578–82. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.08.052>.
109. Simoncini T., Fu X.D., Caruso A., et al. Drospirenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors. *Hum Reprod*. 2007; 22 (8): 2325–34. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem109>.
110. Shalev M., Staerman F., Allain H., et al. Stimulation of P2 γ purinoceptors induces, via nitric oxide production, endothelium-dependent relaxation of human isolated corpus cavernosum. *J Urol*. 1999; 161 (3): 955–9.
111. Park K.E., Lee S., Bae S.I., et al. Theophylline-induced endothelium-dependent vasodilation is mediated by increased nitric oxide release and phosphodiesterase inhibition in rat aorta. *Gen Physiol Biophys*. 2023; 42 (6): 469–78. https://doi.org/10.4149/gpb_2023023.
112. Siman F.D., Silveira E.A., Fernandes A.A., et al. Ouabain induces nitric oxide release by a PI3K/Akt-dependent pathway in isolated aortic rings from rats with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015; 65 (1): 28–38. <https://doi.org/10.1097/FJC.000000000000160>.
113. Wang B., Luo T., Chen D., Ansley D.M. Propofol reduces apoptosis and up-regulates endothelial nitric oxide synthase protein expression in hydrogen peroxide-stimulated human umbilical vein endothelial cells. *Anesth Analg*. 2007; 105 (4): 1027–33. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000281046.77228.91>.
114. Souza C.R.R., Caetano E.S.P., Rodrigues S.D., et al. Isoflurane increases the activity of the vascular matrix metalloproteinase-2 in non-pregnant rats and increases the nitric oxide metabolites in pregnancy. *Biosci Rep*. 2024; 44 (6): BSR20240192. <https://doi.org/10.1042/BSR20240192>.
115. Воронков А.В., Тюренков И.Н. Влияние сердечно-сосудистых средств на вазодилатирующую функцию эндотелия у животных с экспериментальной недостаточностью половых гормонов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011; 74 (10): 23–5. Voronkov A.V., Tiurenkov I.N. Effect of cardiovascular drugs on vasodilating endothelial function in animals with experimental deficiency of sex hormones. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2011; 74 (10): 23–5 (in Russ.).
116. Masola V., Zaza G., Onisto M., et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014; 33 (3): 243–54.
117. Boels M.G.S., Koudijs A., Avramut M.C., et al. Systemic monocyte chemotactic protein-1 inhibition modifies renal macrophages and restores glomerular endothelial glycocalyx and barrier function in diabetic nephropathy. *Am J Pathol*. 2017; 187 (11): 2430–40. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.07.020>.
118. Zhao F., Zhong L., Luo Y. Endothelial glycocalyx as an important factor in composition of blood-brain barrier. *CNS Neurosci Ther*. 2021; 27 (1): 26–35. <https://doi.org/10.1111/cns.13560>.
119. Shen Y., He Y., Pan Y., et al. Role and mechanisms of autophagy, ferroptosis, and pyroptosis in sepsis-induced acute lung injury. *Front Pharmacol*. 2024; 15: 1415145. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1415145>.
120. Balistreri C.R., Monastero R. Neuroinflammation and neurodegenerative diseases: how much do we still not know? *Brain Sci*. 2023; 14 (1): 19. <https://doi.org/10.3390/brainsci14010019>.
121. Song J.W., Zullo J., Lipphardt M., et al. Endothelial glycocalyx—the battleground for complications of sepsis and kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33 (2): 203–11. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx076>.
122. Liu Y., Chen S., Liu S., et al. Association of endothelial glycocalyx shedding and coronary microcirculation assessed by an angiography-derived index of microcirculatory resistance in patients with suspected coronary artery disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 950102. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.950102>.
123. Hána L., Kočí J., Pohnán R., et al. The significance of glycocalyx in surgery. *Rozhl Chir*. 2023; 102 (12): 453–8. <https://doi.org/10.33699/PIS.2023.102.12.453-458>.
124. Fei Y., Huang X., Ning F., et al. NETs induce ferroptosis of endothelial cells in LPS-ALI through SDC-1/HS and downstream pathways. *Biomed Pharmacother*. 2024; 175: 116621. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116621>.
125. Dörnyei G., Monos E., Kaley G., Koller A. Regular exercise enhances blood pressure lowering effect of acetylcholine by increased contribution of nitric oxide. *Acta Physiol Hung*. 2000; 87 (2): 127–38.
126. Chen S.J., Wu C.C., Yen M.H. Exercise training activates large-conductance calcium-activated K(+) channels and enhances nitric oxide production in rat mesenteric artery and thoracic aorta. *J Biomed Sci*. 2001; 8 (3): 248–55. <https://doi.org/10.1007/BF02256598>.
127. Majerczak J., Grandys M., Duda K., et al. Moderate-intensity endurance training improves endothelial glycocalyx layer integrity in healthy young men. *Exp Physiol*. 2017; 102 (1): 70–85. <https://doi.org/10.1113/EP085887>.
128. Ors Yildirim N., Yildirim A.K., Demeli Ertus M., et al. Sulodexide inhibits arterial contraction via the endothelium-dependent nitric oxide pathway. *J Clin Med*. 2024; 13 (8): 2332. <https://doi.org/10.3390/jcm13082332>.
129. Raffetto J.D., Calanni F., Mattana P, Khalil RA. Sulodexide promotes arterial relaxation via endothelium-dependent nitric oxide-

- mediated pathway. *Biochem Pharmacol.* 2019; 166: 347–56. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.04.021>.
130. Li T., Liu X., Zhao Z., et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget.* 2017; 8 (53): 91350–61. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20518>.
131. Gabryel B., Jarzabek K., Machnik G., et al. Superoxide dismutase 1 and glutathione peroxidase 1 are involved in the protective effect of sulodexide on vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. *Microvasc Res.* 2016; 103: 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2015.10.001>.
132. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А., Снигур Г.Л. Влияние мексидола и сулодексида на уровень специфических маркеров развития эндотелиальной дисфункции у животных с экспериментальным сахарным диабетом. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2012; 75 (5): 14–6.
- Tiurenkov I.N., Voronkov A.V., Slietsans A.A., Snigur G.L. Effects of mexidol and sulodexide on the level of specific markers of endothelial dysfunction in animals with experimental diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2012; 75 (5): 14–6 (in Russ.).
133. Li P., Ma L.L., Xie R.J., et al. Treatment of 5/6 nephrectomy rats with sulodexide: a novel therapy for chronic renal failure. *Acta Pharmacol Sin.* 2012; 33 (5): 644–51. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.2>.
134. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L., et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2010; 53 (12): 2646–55. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1910-x>.
135. Olde Engberink R.H., Rorije N.M., Lambers Heerspink H.J., et al. The blood pressure lowering potential of sulodexide—a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80 (6): 1245–53. <https://doi.org/10.1111/bcp.12722>.
136. Charfeddine S., Ibnhadjamor H., Jdidi J., et al. Sulodexide significantly improves endothelial dysfunction and alleviates chest pain and palpitations in patients with long-COVID-19: insights from TUN-EndCOV study. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 866113. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.866113>.
137. Ćurko-Cofek B., Jenko M., TaleskaStupica G., et al. The crucial triad: endothelial glycocalyx, oxidative stress, and inflammation in cardiac surgery—exploring the molecular connections. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (20): 10891. <https://doi.org/10.3390/ijms252010891>.
138. Gaddi A.V., Capello F., Gheorghe-Fronea O., et al. Sulodexide improves pain-free walking distance in patients with lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2020; 9: 2048004020907002. <https://doi.org/10.1177/2048004020907002>.
139. Bignamini A.A., Matuška J. Sulodexide for the symptoms and signs of chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther.* 2020; 37 (3): 1013–33. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01232-1>.

Сведения об авторах / About the authors

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н. / Ivan Yu. Torshin, PhD (Phys. Math.), PhD (Chem.) – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. WoS ResearcherID: C-7683-2018. Scopus Author ID: 7003300274. eLibrary SPIN-code: 1375-1114.

Чучалин Александр Григорьевич, д.м.н., проф., акад. РАН / Aleksandr G. Chuchalin, Dr. Sci. Med., Prof., Member of RAS – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>. eLibrary SPIN-code: 7742-2054.

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / Olga A. Gromova, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. WoS ResearcherID: J-4946-2017. Scopus Author ID: 7003589812. eLibrary SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.