

УДК [616.98:578.834.1](048)  
DOI: DOI: 10.26435/UC.V014(41).802

**С.В. Налётов<sup>1</sup>, Е.Н. Налётова<sup>1,2</sup>, И.А.Сидоренко<sup>1</sup>, О.С. Налётова<sup>1</sup>,  
Е.Б. Сердюк<sup>1</sup>, Э.Л. Белевцова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк,

<sup>2</sup>ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк

## **ИНДУЦИРОВАННАЯ COVID-19 ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**

### **COVID-19 как новая реальность**

В марте 2020 года жизнь во всем мире кардинально изменилась. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая была вызвана одноцепочечным РНК-вирусом SARS-CoV-2. Примерно у 15% больных COVID-19 заболевание проявляется тяжелым повреждением легких – развивается двухсторонняя вирусная пневмония, которая демонстрирует довольно высокую летальность. Критическое течение COVID-19 наблюдается, как правило, на фоне пневмонии и сопровождается острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), шоком и полиорганной недостаточностью. Число таких больных, обычно, не превышает 5% от общего числа заболевших; общая летальность составляет порядка 2,7%. Летальный исход, практически всегда, наблюдается при критическом течении заболевания.

### **COVID-19 и эндотелий сосудов**

Накопленный клинический опыт показал, что при COVID-19 поражается не только дыхательная, но также сердечно-сосудистая система (ССС), что проявляется развитием острого инфаркта миокарда, инсультом, миокардитом и т.д. Довольно часто также наблюдаются нарушения со стороны системы гемостаза, что приводит к развитию венозных и артериальных тромбозов. При тяжелом течении инфекции некоторые авторы описывают развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [1,3]. Ряд исследователей указывают на то, что при тяжелых формах течения COVID-19 выявляется статистически достоверная связь между наличием микротромбов в сосудах легких, нарушениями коагуляционного баланса и поражением эндотелия сосудов [1,2,4, 5]. В тоже время описание патогенеза COVID-19, а также факторов, участвующих в развитии осложнений новой коронавирусной инфекции, дисфункция эн-

дотелия и пути рассматривается в недостаточной степени.

Особую группу составляют пожилые люди, т.к. у многих из них эндотелиальная функция нарушена атеросклеротическим процессом, что усугубляет ситуацию на фоне дополнительного вирусного воздействия. Необходимо также сказать, что пожилые люди наиболее чувствительны к коронавирусной инфекции, что определяет их принадлежность к основной группе риска.

Каковы последствия повреждения эндотелия при COVID-19? Для понимания этого сначала необходимо вспомнить, что эндотелий отвечает за множество процессов в организме человека, в частности, регулирует тонус сосудов, синтезируя вазоактивные вещества (вазоконстрикторы и вазодилататоры). Эндотелий также отвечает за баланс таких разнонаправленных функций: синтез про- и антиагрегантов, про- и антикоагулянтов, про- и антифибринолитиков, про- и противовоспалительных факторов и т.д.[7, 8].

Благодаря неповрежденному эндотелию преобладают такие процессы, вазодилатация, синтез ингибиторов агрегации, коагуляции и активаторов фибринолиза, антиадгезивных субстанций. Повреждение эндотелиальных клеток ведет к их дисфункции, что нарушает этот баланс. Начинают преобладать вазоконстрикция, активация тромбоцитов, адгезия лейкоцитов, усиливается митогенез и развивается воспаление.

При COVID-19 наблюдается микроангиопатия в виде деструктивно-продуктивного тромбоваскулита с развитием гиперкоагуляционного [11]. Воспалительный процесс у пациентов с тяжелой и критической степенью тяжести COVID-19 запускает каскад нарушений свертывания крови.

© С.В. Налётов, Е.Н. Налётова, И.А.Сидоренко,  
О.С. Налётова, Е.Б. Сердюк, Э.Л. Белевцова, 2021  
© Университетская Клиника, 2021

Одним из основных маркеров дисфункции эндотелия считают снижение синтеза им оксида азота (NO). Как известно, NO синтезируется из L-аргинина в присутствии ряда кофакторов и кислорода различными изоформами NO-синтазы (NOS); в эндотелии это эндотелиальная NO-синтаза (eNOS). При COVID-19 происходит снижение экспрессии eNOS, что приводит к закономерному снижению синтеза NO. В результате снижаются связанные с NO вазодилатирующая, антикоагулянтная и противовоспалительная функции эндотелия [12-14].

В формировании этапов эндотелиальной дисфункции при COVID-19 [9, 13, 15] выделяют четыре фазы:

I фаза – начало вирусной пневмонии. В этой фазе наблюдается генерализованное повреждение вирусом легочной ткани, в результате чего происходит резкая активация альвеолярных макрофагов и нейтрофилов, экспрессия провоспалительных цитокинов, а именно интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10) и фактора некроза опухоли (TNF), а также активация синтеза простагландинов и лейкотриенов, приводящая к повышению активности гиалуронидазы. Гиалуронидаза расщепляет межклеточное вещество легочного интерстиция и снижает прочность альвеолярно-капиллярного барьера. В это же время снижается экспрессия eNOS, что приводит к снижению синтеза NO. В результате снижается вазодилатирующая, антикоагулянтная и противовоспалительная функции эндотелия. Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеют большое значение в патогенезе локальной воспалительной реакции при формировании ОРДС. Позже наблюдаются повреждение почек, развитие периферических васкулитов и капилляротоксикоза.

II фаза – генерализация легочного повреждения вирусом SARS-CoV-2. Эта фаза связана с прямым повреждением эндотелия сосудов циркулирующим в крови вирусом. Доказано, что не только факт проникновения вируса в эндотелиальные клетки, но и его репликация в них, приводит к гибели эндотелиоцитов, их десквамации с выходом в кровоток. Повреждение вирусом эндотелия сосудов легких приводит к выбросу большого количества эндотелина, что способствует развитию локального спазма сосудов микроциркуляторного русла легких; следствием является легочная гипертензия [15] с развитием интерстициального отека. В результате затрудняется транспорт газов через альвеолярно-капиллярный барьер, резко снижается газообменная функция, усиливается гипоксемия, развивается дыхательный ацидоз, в крови накапливается углекислый газ, вызывающий гипер-

стимуляцию дыхательного и вегетативных центров ствола мозга. На этом фоне прогрессирует дыхательная недостаточность.

III – фаза развернутой дыхательной и сосудистой недостаточности, в ходе которой развивается ацидоз, гипоксемия и циркуляторная гипоксия. В этой фазе наблюдается угнетение фибринолиза и активация каскада свертывания.

IV – фаза нарастающей токсемии. Повреждение эндотелия связано с эндотоксикозом, которое вызвано нарушениями капиллярного барьера кишечника и резорбцией кишечных и микробных токсинов, нарушением детоксикационной функции печени, а также нарушением функции почек (острой почечной недостаточности). Под влиянием эндотоксинов происходит утрата клеток эндотелия поддерживать гемореологический и коагуляционный баланс. В результате формируются условия для внутриорганных тромботических повреждений и угнетение функции страдающих при этом органов.

#### **Предлагаемые пути фармакологической коррекции повреждений эндотелия при COVID-19**

В настоящее время в отдельных публикациях рассматриваются вопросы фармакологической коррекции нарушенной функции эндотелия сосудов, обусловленных COVID-19. Ведущее место занимают такие фармакологические классы лекарственных средств (ЛС):

1. ЛС, используемые в остром периоде COVID-19.

1. Устраняющие цитокиновую активацию эндотелиальной дисфункции:

- Моноклональные антитела, клиническое применение которых обосновано для профилактики цитокинового «шторма» (натализумаб); для снижения влияния цитокинового «шторма» на формирование ОРДС и эндотелиальной дисфункции сосудов легких (тоцилизумаб, сарилумаб).

Основные показания к применению моноклональных антител: профилактика реакций отторжения трансплантата, системная генерализованная воспалительная реакция, аутоиммунные заболевания (тоцилизумаб, сарилумаб); рассеянный склероз, болезнь Крона (натализумаб).

- Дексаметазон – тормозит образование простагландинов, лейкотриенов, подавляет активность лимфоцитов и плазматических клеток, стабилизирует клеточные мембраны, обладает противошоковым действием при развившейся полиорганной недостаточности.

2. Блокаторы эндотелиновых рецепторов.

- Бозентан – неселективный блокатор эндотелиновых рецепторов ETa и ETb;

- Ситаксентан – селективный блокатор эндотелиновых рецепторов ETa;

- Амбризентан – селективный несульфонамидный блокатор эндотелиновых рецепторов ЕТа.

Основное показание применения – лечение легочной гипертензии. При COVID-19 могут быть полезны на ранних стадиях формирования вирусной пневмонии для устранения легочной гипертензии, снижения формирования интерстициального отека легких, снижения риска образования в сосудах легких внутрисосудистых тромбов.

3. Синтетические аналоги простагландинов.

- Алпростадил и Илопрост – восстанавливают эффекты простаглицина в регионах эндотелиальной дисфункции. Подавляют агрегацию, адгезию и активацию тромбоцитов, вызывают дилатацию артериол и венул, снижают повышенную сосудистую проницаемость, активируют фибринолиз, подавляют адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия, уменьшают образование активных форм кислорода дегидрогеназами лейкоцитов.

Основное показание применения – облитерирующие заболевания сосудов.

4. Активаторы рецепторов релаксина-2.

- Серелаксин – рекомбинантный препарат, идентичный пептидному гормону человека релаксину-2. Релаксин-2 связывается со специфическим рецептором RXPPI, стимулирует быстрые сигнальные пути активации NO-синтазы, а также сигнальные пути замедленного типа, приводящие к стимуляции рецептора эндотелина типа В и экспрессии ангиогенных факторов роста и матриксных металлопротеиназ. Эти пути опосредуют релаксацию сосудов системного кровотока и сосудов почек, что ведет к снижению общего периферического сопротивления сосудистого русла, снижению легочного давления и центрального венозного давления, нагрузке на сердце и увеличению сердечного выброса.

5. Корректоры микроциркуляции – производные аденозина, метилксантинов и никотиновой кислоты – пентоксифиллин, ксантинола никотинат и дипиридамола.

Лекарственные средства из этой группы способствуют восстановлению вазодилатационной функции клеток эндотелиаля, нарушенной их дисфункции. Они улучшают микроциркуляцию, снимая спазм прекапилляров и мелких артериол, повышают эластичность эритроцитарных мембран и способность гемоглобина к отдаче кислорода, обладают умеренной антиагрегантной активностью. Под их влиянием улучшается формирование коллатеральной сосудистой сети, улучшается почечный кровоток и клубочковая фильтрация[15, 16].

II. ЛС, используемые в стадии реконвалесценции.

Препараты эссенциальных фосфолипидов – необходимы в процессе восстановления эндотелиальной функции на этапе реконвалесценции пациентов, перенесших COVID-19. В механизме действия эссенциальных фосфолипидов выделяют прямые мембранные эффекты – увеличение текучести мембраны, уменьшение плотности фосфолипидных структур, восстановление проницаемости мембран, активация фосфолипидзависимых ферментов и транспортных белков. Это ведет к уменьшению повреждения эндотелиоцитов, поддержанию в них обменных процессов, повышению секреторного (эндокринно-регулирующего) потенциала.

Вторым компонентом действия фосфолипидов на эндотелиальные клетки является ингибирование процессов перекисного окисления липидов, снижение концентрации простагландинов, уменьшение активации ретикулоэндотелиоцитов и продукции ими коллагена.

### **Перспективные пути фармакологической коррекции повреждений эндотелия при COVID-19**

1. Кверцетин – представляет собой агликон многих растительных флавоноидных гликозидов, в том числе рутина, и относится к витаминным препаратам группы Р. Обладает способностью угнетать активность 5-липоксигеназы и проявляет противовоспалительные свойства. В настоящее время появились рекомендации по ведению пациентов с COVID-19, которые рекомендуют добавлять в схему лечения кверцетин в дозе 250-500 мг в день. Кверцетин является ионофором цинка и может использоваться совместно, вызывая увеличение концентрации цинка. Высокие внутриклеточные концентрации цинка ингибируют репликацию вирусов РНК типа, таких как SARS-CoV-2. Цинк делает это путем блокирования РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp), основного фермента их многопротеинового комплекса репликации и транскрипции, который имеет решающее значение для копирования вирусной РНК[17, 18].

2. Дигидрокверцетин – известен в Америке и Европе также как «Таксифолин» (Taxifolin), относится к антиоксидантам натурального происхождения, или флавоноидам. Содержится в большом количестве в сибирской лиственнице, а также даурской лиственнице. По молекулярному строению и функциям дигидрокверцетин близок кверцетину и рутину, но превосходит их по фармакобиологической активности[19, 25].

Кверцетин в отличие от дигидрокверцетина известен как ингибитор экспрессии белков теплового шока (БТШ) в ответ на гипертермию

и другие виды клеточного стресса [21]. Образование БТШ способно предохранять лабильные белки клетки от агрегации при действии стресса. Следовательно, индукция и накопление БТШ в стрессированных клетках ассоциируются с клеточной защитой от теплового и окислительного стрессов, а также от повреждения при ишемии и эндотоксинемии [13]. По одним данным, кверцетин как антиоксидант может защищать ткани при стрессовом воздействии, а по другим, – будучи ингибитором индукции БТШ, он подавляет адаптивную реакцию в стрессированных клетках. Выявление таких фактически противоположных эффектов делает менее ясной перспективу использования кверцетина в терапии острофазовых состояний с элементами клеточного стресса [17, 18, 20].

Разница в биологических эффектах кверцетина и дигидрокверцетина может оказаться важной в перспективе их терапевтического использования. Оба вещества являются нетоксичными антиоксидантами, способными защитить органы и ткани при патогенных процессах, связанных с гиперпродукцией свободных радикалов. Но поскольку кверцетин подавляет экспрессию стресс-индуцируемых БТШ, тем самым понижая сопротивляемость стрессированных клеток, его применение при патологиях с явно выраженной стрессовой составляющей (ишемический инсульт, различные виды шока, острое воспаление и т. д.) не представляется целесообразным [20, 21].

В отличие от кверцетина дигидрокверцетин не подавляет стресс-индуцируемую экспрессию БТШ. При этом дигидрокверцетин достаточно сильный антиоксидант, активность которого *in vivo* сопоставима с антиоксидантной активностью кверцетина. Из различий в молекулярной структуре кверцетина и дигидрокверцетина можно заключить, что именно наличие двойной связи между вторым и третьим углеродами в среднем кольце необходимо для проявления ингибирующей активности. Представленные факты следует учитывать при использовании данных флавоноидов в клинической практике [22].

3. Аргинин является условно незаменимая аминокислота, впервые выделен в 1886 г. Е. Schulze и Е. Steiger, а структура его установлена Е. Schulze и Е. Winterstein в 1897 г. Аргинин служит необходимым предшественником для синтеза белков и многих биологически важных молекул, таких как орнитин, пролин, полиамины, креатин и агматин. Однако главная роль аргинина в организме человека – быть субстратом для синтеза NO [26, 31].

NO играет важную роль в физиологии млекопитающих, обладая широким спектром биорегуляторного действия. Молекула NO является одной из наиболее мелких известных молекул – биологических мессенджеров. Благодаря химической простоте, эффекты NO могут регулироваться исключительно его концентрацией и стабильностью. NO легко проникает сквозь мембраны клеток, не нуждаясь в каналах или рецепторах. Инициированный NO сигнальный период достаточно короткий, поскольку NO быстро окисляется с переходом в нитриты и нитраты. Вот почему биологические эффекты NO ограничены местом его образования. Мишенью для NO в большинстве случаев является гемовая часть растворимой гуанилатциклазы. NO катализирует образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который и обуславливает большинство физиологических эффектов NO [29-31].

Нарушение синтеза или функционирования NO в сосудистой системе – важный патогенетический фактор таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз и диабетическая ангиопатия [33, 34].

NO контролирует разнообразные легочные функции, такие как активность макрофагов, бронхоконстрикцию и дилатацию легочных артерий. У пациентов с легочной гипертензией наблюдается снижение уровня NO в легких. Одна из причин этого состояния – нарушение метаболизма L-аргинина [26, 31].

Усиление продукции и высвобождения NO, вызванное L-аргинином, может действовать как антиоксидант и способствовать улучшению эндотелиальной функции.

**С.В. Налётов<sup>1</sup>, Е.Н. Налётова<sup>1,2</sup>, И.А. Сидоренко<sup>1</sup>, О.С. Налётова<sup>1</sup>, Е.Б. Сердюк<sup>1</sup>, Э.Л. Белевцова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк,  
<sup>2</sup>ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк

**ИНДУЦИРОВАННАЯ COVID-19 ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**

Пандемия COVID-19 длится уже два года. Клинический опыт показал, что при COVID-19 развивается дисфункция эндотелия и, как следствие, снижается синтез оксида азота. Рассматриваются этапы формирования эндотелиальной дисфункции при COVID-19, а также пути её фармакологической коррекции,

существующие на сегодня. Оцениваются перспективы применения дигидрокверцетина и L-аргинина на этапе реконвалесценции после перенесенного COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, дисфункция эндотелия, дигидрокверцетин, L-аргинин.

**S.V. Nalotov<sup>1</sup>, E.N. Nalotova<sup>1,2</sup>, I.A. Sydorenko<sup>1</sup>, O.S. Nalotova<sup>1</sup>, E.B. Serdiuk<sup>1</sup>, E.L. Belevtsova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk  
<sup>2</sup>SI «V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery», Donetsk

**INDUCED COVID-19 ENDOTHELIUM DYSFUNCTION AND POSSIBLE WAYS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION**

The COVID-19 pandemic has been going on for two years. Clinical experience has shown that with COVID-19, endothelial dysfunction develops and, as a result, the synthesis of nitric oxide decreases. The stages of the formation of endothelial dysfunction in COVID-19, as well as the ways of its pharmacological correction that exist

today are considered. The prospects for the use of dihydroquercetin and L-arginine at the stage of convalescence after suffering COVID-19 are being evaluated.

**Key words:** COVID-19, endothelial dysfunction, dihydroquercetin, L-arginine.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Воробьев П.А., Момот А.П., Зайцев А.А. и др. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19. *Терапия*. 2020; 6 (5): 25-34. doi: 10.18565/therapy.2020.5.25-34
2. Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362
3. Han H., Yang L., Liu R. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58 (7): 1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188
4. Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation. *Blood Adv.* 2020; 4 (12): 2850. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002197
5. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. М: ГБУ «НИИ-ОЗММ ДЗМ»; 2020. 140.
6. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (5): 1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817
7. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии. *Методы коррекции. Фармагека.* 2004; 6 (84): 62-72.
8. Ельский В.Н., Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Салахова А.М. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Журн. АМН України.* 2008; 14 (1): 51-62.
9. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. *Прогностическое значение и перспективы лечения. Укр. мед. часопис.* 2000; 4: 23-33.

**REFERENCES**

1. Vorob'ev P.A., Momot A.P., Zaitsev A.A., i dr. Sindrom disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertyvaniya krovi pri infektsii COVID-19. *Terapiya.* 2020; 6 (5): 25-34 (in Russian). doi: 10.18565/therapy.2020.5.25-34
2. Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362
3. Han H., Yang L., Liu R. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58 (7): 1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188
4. Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation. *Blood Adv.* 2020; 4 (12): 2850. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002197
5. Zairat'yants O.V., Camsonova M.V., Mikhaleva L.M. Patologicheskaya anatomiya COVID-19: Atlas. M: GBU «NI-IOZMM DZM»; 2020. 140 (in Russian).
6. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (5): 1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817
7. Belousov Yu.B., Namsaraev Zh.N. Endotelial'naya disfunktsiya kak prichina ateroskleroticheskogo porazheniya arterii pri arterial'noi gipertenzii. *Metody korrektsii. Farmateka.* 2004; 6 (84): 62-72 (in Russian).
8. El'skii V.N., Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Salakhova A.M. Rol' disfunktsii endoteliya v geneze serdechno-sudistykh zabolevanii. *Zhurn. AMN Ukraini.* 2008; 14 (1): 51-62 (in Russian).
9. Vizir V.A., Berezin A.E. Rol' endotelial'noi disfunktsii v formirovanii i progressirovanii arterial'noi gipertenzii. *Progностическое значение i perspektivy lecheniya. Ukr. med. chasopis.* 2000; 4: 23-33 (in Russian).

10. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. *Consil. Med. Ukraina*. 2010; 11: 38-39.
11. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18 (4): 786-787. doi: 10.1111/jth.14781
12. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелины в норме и патологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 10 (2): 210-214.
13. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M., Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation J*. 2009; 3: 411-415.
14. Гуревич М.А., Стуров И.В. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитрата и проблемы цитопroteкции. *Трудный пациент*. 2006; 3: 23-29.
15. Рекомендации МГНОТ по диагностике и интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при вирусном поражении легких. Под ред. проф. Воробьева П.А. и проф. Елькомова В.А. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2020; 5-6. doi: 10.26347/1607-2502202005-06099-111
16. Liu X., Li Z., Liu S. et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B*. 2020; 10 (7): 1205-1215. doi: 10.1016/j.apbsb.2020.04.008
17. Кравченко Л.В., Морозов С.В., Авреньева Л.И. и др. Оценка антиоксидантной и антиоксидической эффективности природного флавоноида дигидрокверцетина. *Токсиколог. вестн*. 2005; 1: 14-20.
18. Плотников М.Б., Тюкавина Н.А., Плотникова Т.М. *Лекарственные препараты на основе диквертина*. Томск: Изд-во Том. ун-та; 2005. 228.
19. Teriault A., Wang Q., Van Iderstine S.C. et al. Modulation of hepatic lipoprotein synthesis and secretion by taxifolin, a plant flavonoid. *J. Lipid Res*. 2000; 41 (12): 1969-1979.
20. Недосугова Л.В. Антиоксидантные эффекты биофлавоноида диквертина в комплексной терапии сахарного диабета типа 2. *Врач*. 2006; 7: 42-46.
21. Потапович А.И., Костюк В.А. Сравнительное исследование антиоксидантных свойств и цитопroteкторной активности флавоноидов. *Биохим*. 2003; 68 (5): 632-638.
22. Роговской В.С., Матюшин А.И., Шимановский Н.Л. и др. Антипролиферативная и антиоксидантная активность новых производных дигидрокверцетина. *Эксперимент. и клин. фармакология*. 2010; 9: 39-42.
23. Тараховский Ю.С., Селезнева И.И., Васильева Н.А. и др. Ускорение фибриллообразования и температурная стабилизация фибрилл коллагена в присутствии таксифолина (дигидрокверцетина). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007; 144 (12): 640-643.
24. Шакула А.В., Некрасов В.И., Щегольков А.М. и др. Применение дигидрокверцетина в комплексном лечении гипертонической болезни. *Врач*. 2008; 4: 42-46.
25. Casaschi A., Rubio B.K., Maiyoh G.K. et al. Inhibitory activity of diacylglycerol acyltransferase and microsomal triglyceride transfer protein by the flavonoid taxifolin, in HepG2 cells: potential role in the regulation of apolipoprotein B secretion. *Atherosclerosis*. 2004; 176 (2): 247-253.
26. Crespo I., Garcia-Mediavilla M.V., Almar M. et al. Differential effects of dietary flavonoids on reactive oxygen and nitrogen species generation and changes in antioxidant enzyme expression induced by proinflammatory cytokines in Chang Liver cells. *Food Chem. Toxicol*. 2008; 46 (5): 1555-1569.
27. Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Система оксида азота при церебральном ишемическом инсульте: некоторые патогенетические аспекты. *Укр. мед. часопис*. 2007; 58 (2): 97-100.
28. Baylis C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2008; 294 (1): 1-9.
29. Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul. Pharmacol*. 2008; 49 (4-6): 134-140.
10. Golovchenko Yu.I., Treshchinskaya M.A. Obzor sovremennykh predstavlenii ob endotelial'noi disfunktsii. *Consil. Med. Ukraina*. 2010; 11: 38-39 (in Russian).
11. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18 (4): 786-787. doi: 10.1111/jth.14781
12. Dremina N.N., Shurygin M.G., Shurygina I.A. Endoteliny v norme i patologii. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016; 10 (2): 210-214 (in Russian).
13. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M., Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation J*. 2009; 3: 411-415.
14. Gurevich M.A., Sturov I.V. Defitsit oksida azota i podderzhanie sosudistogo gomeostaza: rol' mononitrata i problemy tsitoproteksii. *Trudnyi patsient*. 2006; 3: 23-29 (in Russian).
15. Rekomendatsii MGNOT po diagnostike i intensivnoi terapii sindroma disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertyvaniya krovi pri virusnom porazhenii legkikh. Pod red. prof. Vorob'eva P.A. i prof. Elykomova V.A. *Problemy standartizatsii v zdравookhraneni*. 2020; 5-6 (in Russian). doi: 10.26347/1607-2502202005-06099-111
16. Liu X., Li Z., Liu S. et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B*. 2020; 10 (7): 1205-1215. doi: 10.1016/j.apbsb.2020.04.008
17. Kravchenko L.V., Morozov S.V., Avren'eva L.I. i dr. Otsenka antioksidantnoi i antitoksicheskoi effektivnosti prirodno-go flavonoida digidrokvvertsetina. *Toksikolog. vestn*. 2005; 1: 14-20 (in Russian).
18. Plotnikov M.B., Tyukavina N.A., Plotnikova T.M. *Lekarnstvennye preparaty na osnove dikvertina*. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta; 2005. 228 (in Russian).
19. Teriault A., Wang Q., Van Iderstine S.C. et al. Modulation of hepatic lipoprotein synthesis and secretion by taxifolin, a plant flavonoid. *J. Lipid Res*. 2000; 41 (12): 1969-1979.
20. Nedosugova L.V.. Antioksidantnye efekty bioflavonoida dikvertina v kompleksnoi terapii sakharnogo diabeta tipa 2. *Vrach*. 2006; 7: 42-46 (in Russian).
21. Potapovich A.I., Kostyuk V.A. Sravnitel'noe issledovanie antioksidantnykh svoystv i tsitoprotekturnoi aktivnosti flavonoidov. *Biokhim*. 2003; 68 (5): 632-638 (in Russian).
22. Rogovskoi V.S., Matyushin A.I., Shimanovskii N.L. i dr. Antiproliferativnaya i antioksidantnaya aktivnost' novykh proizvodnykh digidrokvvertsetina. *Ekspieriment. i klin. farmakologiya*. 2010; 9: 39-42 (in Russian).
23. Tarakhovskii Yu.S., Selezneva I.I., Vasil'eva N.A. i dr. Uskorenie fibrilloobrazovaniya i temperatur'naya stabilizatsiya fibrill kollagena v prisutstvii taksifolina (digidrokvvertsetina). *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2007; 144 (12): 640-643 (in Russian).
24. Shakula A.V., Nekrasov V.I., Shchegol'kov A.M. i dr. Primenenie digidrokvvertsetina v kompleksnom lechenii gipertonicheskoi bolezni. *Vrach*. 2008; 4: 42-46 (in Russian).
25. Casaschi A., Rubio B.K., Maiyoh G.K. et al. Inhibitory activity of diacylglycerol acyltransferase and microsomal triglyceride transfer protein by the flavonoid taxifolin, in HepG2 cells: potential role in the regulation of apolipoprotein B secretion. *Atherosclerosis*. 2004; 176 (2): 247-253.
26. Crespo I., Garcia-Mediavilla M.V., Almar M. et al. Differential effects of dietary flavonoids on reactive oxygen and nitrogen species generation and changes in antioxidant enzyme expression induced by proinflammatory cytokines in Chang Liver cells. *Food Chem. Toxicol*. 2008; 46 (5): 1555-1569.
27. Malakhov V.A., Zavgorodnyaya A.N. Sistema oksida azota pri tserebral'nom ishemicheskom insul'te: nekotorye patogeneticheskie aspekty. *Ukr. med. chasopis*. 2007; 58 (2): 97-100 (in Russian).
28. Baylis C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2008; 294 (1): 1-9.
29. Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul. Pharmacol*. 2008; 49 (4-6): 134-140.

- 2008; 49 (4-6): 134-140.
30. Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Maciejewski P. et al. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. *Kardiol. Pol.* 2005; 62 (5): 421-427.
  31. Bode-Böger S.M., Muke J., Surdacki A. et al. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. *Vasc. Med.* 2003; 8 (2): 77-81.
  32. Bryan N.S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Frontiers in Bioscience.* 2009; 14: 1-18.
  33. Налетова О.С. Безопасность длительного приема L-аргинина у больных гипертонической болезнью, сочетанной с расстройством адаптации. *Архив клинической и экспериментальной медицины.* 2019; 28 (3): 234-237.
  34. Налетова О.С. Гипертоническая болезнь, сочетанная с расстройством адаптации: клиника, диагностика и лечение. Донецк: Цифровая типография; 2019. 221.
  30. Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Maciejewski P. et al. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. *Kardiol. Pol.* 2005; 62 (5): 421-427.
  31. Bode-Böger S.M., Muke J., Surdacki A. et al. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. *Vasc. Med.* 2003; 8 (2): 77-81.
  32. Bryan N.S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Frontiers in Bioscience.* 2009; 14: 1-18.
  33. Naletova O.S. Bezopasnost' dlitel'nogo priema L-arginina u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni, sochetannoi s rasstroistvom adaptatsii. *Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny.* 2019; 28 (3): 234-237 (in Russian).
  34. Naletova O.S. Gipertonicheskaya bolezni', sochetannaya s rasstroistvom adaptatsii: klinika, diagnostika i lechenie. Donetsk: Tsifrovaya tipografiya; 2019. 221 (in Russian).