

Наименьшее число рецидивов язвы отмечено после ваготомии в сочетании с антрумэктомией (1,5%) и после резекции 2/3 желудка – 1,9%, и эти данные согласуются с публикациями [5, 6].

Если исключить 56 человек, повторно оперированных в экстренном порядке, то из оставшихся 202 больных, повторно оперированных в плановом порядке, умерло 5 человек, или 2,5%. Из этих 5 больных один погиб от ТЭЛА, второй – от острой сердечной недостаточности, двое – от несостоятельности швов культи двенадцатиперстной кишки после резекции желудка, еще один больной умер после СПВ в сочетании с сегментарной дуоденопластикой. Все последние трое больных погибли от прогрессирующего перитонита.

Необходимо отметить, что с наибольшими техническими трудностями при выполнении повторных операций хирург сталкивается в тех случаях, когда ранее была выполнена резекция желудка или сегментарная дуоденопластика. В первом случае трудности были связаны с мобилизацией желудка и зоны анастомоза, во втором – с мобилизацией двенадцатиперстной кишки и ушиванием её культи, так как ранее унесенная практически большая часть луковицы двенадцатиперстной кишки резко сокращала расстояние между пилорическим жомом и большим дуоденальным сосочком, что и затрудняет как ушивание культи, так и создание прямого гастродуоденального анастомоза.

Таким образом, опасность использования резекции желудка в неотложной хирургии, связанная с несостоятельностью швов у анемизированных больных и больных с перитонитом, явно преувеличена. Иссечение язвы, гастропластика, пилоропластика или дуоденопластика, как мостовидная, так и сегментарная, тре-

буют наложения швов, которые также могут привести к несостоятельности. Мы согласны с теми хирургами, которые считают, что паллиативная операция должна применяться только в вынужденной ситуации при тяжелых профузных кровотечениях и распространенном гнойном перитоните.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авакимян В. А., Багдасарьян А. С. Патогенез и лечение язвенной болезни. – Краснодар, 2004. – 254 с.
2. Евсеев М. А., Головин Р. А., Ивахов Г. Б. Дистальная резекция желудка в неотложной хирургии гастродуоденальных язв. – М., 2008. – 160 с.
3. Курьегин А. А., Стойко Ю. М., Багненко С. Ф. Неотложная хирургическая гастроэнтерология. – СПб: ВМедА.-Питер, 2001. – 469 с.
4. Майстренко М. А., Мовчан К. Н., Хирургическое лечение язвы двенадцатиперстной кишки. – СПб: «Гиппократ», 2000. – С. 25–36, 51–59, 156–168.
5. Маят В. С., Панцырев Ю. М., Квашнин Ю. К., Гринберг А. А. Резекция желудка и гастрэктомия. – М., 1975. – 380 с.
6. Петров В. П., Бадуров Б. Ш., Хабурзания А. К. Резекция желудка по Ру. – М.: ПИК ВИНТИ, 1998. – 212 с.
7. Русанов А. А. Резекция желудка и чрескожная экстирпация его. – Л.: Медицина, 1962. – 198 с.
8. Чернов В. Н., Чеботарев А. Н., Донсков А. М. Гастроэнтерология. – Ростов-на-Дону, 1997. – 462 с.
9. Черноусов А. Ф., Богопольский П. М., Курбанов Ф. С. Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. – М.: «Медицина», 1996. – С. 39–47, 233–242.
10. Юдин С. С. Этюды желудочной хирургии. – М., 1955. – 264 с.

Поступила 29.10.2011

Н. В. ЮДИНА¹, М. В. ПОКРОВСКИЙ², Т. А. ДРОНОВА¹, В. Г. КОЗИЦКАЯ³ Т. О. БОБРОВСКАЯ⁴

КОРРЕКЦИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКАЯ РАБОТА)

¹*Кафедра пропедевтики внутренних болезней
Курского государственного медицинского университета,
Россия, 305000, г. Курск, ул. К. Маркса, 3;*

²*кафедра фармакологии и фармацевтических дисциплин
Белгородского государственного университета,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85;*

³*ГМУ «Курская областная клиническая больница»,
Россия, 305007, г. Курск, ул. Сумская, 45а;*

⁴*НУЗ «Отделенческая больница на станции Курск ОАО «РЖД»,
Россия, 305000, г. Курск, ул. Маяковского, 100. E-mail: natali046@yandex.ru*

В результате проведенных исследований на экспериментальной модели было продемонстрировано, что через десять дней после ежедневного введения N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг у самцов белых крыс линии Вистар развиваются нарушение функционирования сосудистого эндотелия, изменение параметров кардиогемодинамики, показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной системы (АС), уровня С-реактивного белка (СРБ). Эналаприл, лозартан и милдронат в качестве монотерапии, а также в комбинациях, обладая эндотелиопротективным действием, эффективно предотвращали повышение коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД), снижали артериальное давление, уровень продуктов ПОЛ, СРБ и положительно влияли на результаты проведения функциональных проб при оценке кардиогемодинамики у экспериментальных животных. Наилучшие результаты были получены при использовании комбинации изучаемых препаратов.

Клиническая часть исследования, проведенная на больных с артериальной гипертензией II степени через 2 месяца после применения комбинированной терапии, выявила аналогичные изменения в пробе с реактивной гиперемией (РГ), динамике уровня продуктов ПОЛ, АС, СРБ.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, кардиогемодинамика, эналаприл, лозартан, милдронат, оксидативный стресс.

N. V. YUDINA¹, M. V. POKROVSKIY², T. A. DRONOVA¹, V. G. KOZITSKAYA³, T. O. BOBROVSKAYA⁴

CORRECTION OF OXIDATIVE STRESS AND ENDOTHELIAL DISFUNCTION IN ARTERIAL HYPERTENSION (CLINICOEXPERIMENTAL RESEARCH)

¹*Department of propaedeutics of internal diseases, Kursk state medical university, Russia, 305000, Kursk, Karl Marx street, 3;*

²*department of pharmacology and pharmacological disciplines of Belgorod state university, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy street, 85;*

³*«Kursk regional clinical hospital», Russia, 305007, Kursk, Sumsкая street, 45a;*

⁴*Kursk railway hospital, Russia, 305000, Kursk, Mayakovskiy street, 100. E-mail: natali046@yandex.ru*

As a result of the performed investigations, it was demonstrated in the experimental model, that after 10 days of the everyday injection of N-nitro-L-arginine in male white rats of the «Vistar» line, a malfunction of endothelial layer, affection of cardiohemodynamics, lipid spectrum and the indexes of lipid peroxidation, levels of C-reactive protein, antioxidant system took place. Enalapril, losartan and mildronat as a monotherapy and in combinations have shown the endothelial protection effect, moreover, they decreased the arterial pressure, the products of lipid peroxidation, c-reactive protein and had a positive influence upon the results of the functional tests during the estimation of cardiohaemodynamics of the animals in experiment. The best results took place in combination of the investigated drugs.

The clinical part of the investigation, that was performed at patients with the II level of arterial hypertension has revealed in 2 months the similar changes in test with reactive hyperaemia, dynamics the products of lipid peroxidation, antioxidant system and c-reactive protein.

Key words: endothelial dysfunction, cardiohaemodynamics, enalapril, losartan, mildronat, oxidative stress.

Введение

Последние 30 лет современная медицина активно изучает структуру и функции эндотелия. Роль его в организме незаменима. Регуляция процессов клеточного роста и ремоделирование стенки сосуда, участие в иммуновоспалительных процессах и окислении липопротеидов низкой плотности, влияние на свертывание и фибринолиз – вот неполный перечень функций, которые осуществляет основной компонент интимы сосудов в организме. Поэтому дисфункция сосудистого эндотелия по праву рассматривается как один из ведущих факторов патогенеза болезней сердца и сосудов [18].

В результате многочисленных исследований было установлено, что в основе нарушений, ведущих к эндотелиальной дисфункции (ЭД), лежат изменения продукции синтезируемых сосудистыми эндотелиальными клетками биологически активных соединений, среди которых наибольшее значение имеют активные формы кислорода (АФК) [9, 10, 19]. Избыток АФК (супероксид-аниона, гидроксильного радикала, гидроперекисного радикала, перекиси водорода) вызывает и другие изменения функций эндотелия сосудов: торможение эндотелийзависимой вазодилатации, увеличение синтеза адгезивных молекул, прилипание и проникновение моноцитов в сосудистую стенку, привлечение провоспалительных белков и клеток; повышение агрегации тромбоцитов и тромбообразования, активности апоптоза и др. [6]. Как при экспериментальном моделировании артериальной гипертензии у животных, так и в клинике увеличение АФК и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), особенно окисленных липопротеидов низкой плотности (оЛПНП), приводит к ЭД, что подтверждается улучшением эндотелийзависимой релаксации при применении антиоксидантов [14, 16].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния на ЭД и показатели оксидативного стресса (ОС)

терапии милдронатом, эналаприлом, лозартаном и их комбинации на модели L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции и у больных с АГ II степени.

Материалы и методы

Экспериментальная часть исследования проводилась на самцах белых крыс линии Вистар массой 260–320 г. Для моделирования эндотелиальной дисфункции внутрибрюшинно вводился неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метилловый эфир (L-NAME) в дозе 25 мг/кг/сут. в течение 10 дней. На 11-й день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД). Болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли непрерывно посредством датчика и компьютерной программы «Віорас». Определяли функциональные тесты с последующей оценкой изменения параметров гемодинамики. Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) оценивалась в ответ на внутривенное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного [6, 13]. Эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНВД) определялась в ответ на внутривенное введение раствора нитропрусида натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела крысы [11]. Степень ЭД у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции препаратами оценивали по расчетному коэффициенту ЭД (КЭД), представляющему собой отношение площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение НП к площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение АХ [11, 12].

Экспериментальные животные (n=70) были разделены на группы по 10 крыс в каждой: I – интактные; II – с введением L-NAME; III – с введением на фоне L-NAME милдроната (милдронат пр-ва АО «Гриндекс») в дозе 90 мг/кг, внутривенно однократно в сутки в течение 10 дней; IV – с введением на фоне L-NAME эналаприла (берлиприл пр-ва ООО «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ») в дозе 1,7 мг/кг внутривенно однократно в сутки в течение 10 дней; V – с введением на фоне L-NAME лозартана (блоктран пр-ва ОАО «Фармстандарт») в дозе 8,6 мг/кг, внутривенно однократно в сутки в течение 10 дней; VI – с введением на фоне L-NAME комбинации эналаприла и милдроната в указанных выше дозах, VII – с введением на фоне L-NAME комбинации лозартана и милдроната в указанных выше дозах.

Клиническая часть проводилась на 45 больных с АГ II степени, 2-й стадии, риск 2–3. У всех больных выявлена хроническая сердечная недостаточность I–IIА стадии (I–II функциональный класс по NYHA). Средний возраст пациентов составил 63,2±5,4 года (37 мужчин и 8 женщин в менопаузальном периоде). Больных подбирали методом случайной выборки. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена этическим комитетом ГБОУ ВПО Курского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23.03.2009. Критериями включения пациентов в исследование явились: участие мужчин и женщин (в менопаузальном периоде) в возрасте 54–70 лет; отсутствие регулярного приема гипотензивных препаратов до начала исследования; уровень АД, определенный при трехразовом казуальном измерении 160/100 мм рт. ст. и выше; наличие хотя бы одного поражения органа-мишени: гипертрофии миокарда левого желудочка (по данным электрокардиографии, эхокардиографии или рентгенографии органов грудной клетки), микроальбуминурия (30–300 мг/сут.), повышения концентрации креатинина в плазме крови свыше 1,2 мг/дл для женщин и 1,3 мг/дл для мужчин, наличие генерализованного или фокального сужения артерий сетчатки, соответствующее I–II стадии ретинопатии по Keith-Wagener-Barker. Критериями исключения явились: вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия; инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до начала исследования, наличие стойких функциональных нарушений со стороны нервной системы вследствие перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения; выраженная недостаточность кровообращения (стадия НИБ и выше); ожирение IV степени; болезни крови; системные заболевания соединительной ткани; сахарный диабет и другая эндокринная патология; почечная и печеночная недостаточность; наличие противопоказаний или гиперчувствительности к эналаприлу, лозартану, милдронату; явная неэффективность гипотензивных препаратов (отсутствие снижения САД или диастолического артериального давления (ДАД) на 10% и более в течение трех суток после начала терапии).

Наличие АГ II устанавливали после трехкратной регистрации повышенного артериального давления (АД≥160/100 мм рт. ст.) при казуальном измерении по методу Н. С. Короткова, при указании в первичной документации на имеющуюся у больного АГ. Больные были разделены на две группы: пациенты 1-й группы

(n=23, средний возраст 58,3±8,7 года, продолжительность заболевания 11,3±2,7 года) получали эналаприл (берлиприл пр-ва «Берлин-Хеми») в дозе 21,0 ±1,6 мг/сут. и милдронат (милдронат пр-ва АО «Гриндекс») в дозе 1000 мг/сут., больные 2-й группы (n=22, средний возраст 63,1±8,5 года, продолжительность заболевания 12,5±4,2 года) принимали лозартан (блоктран ОАО «Фармстандарт») в дозе 103,6±6,3 мг/сут. и милдронат (милдронат АО «Гриндекс») в дозе 1000 мг/сут. Группу контроля составил 21 здоровый доброволец (18 мужчин и 3 женщины; средний возраст 56,4±3,2 года).

Сосудодвигательную функцию эндотелия изучали в пробе с реактивной гиперемией (РГ) [2]. Для получения изображения правой плечевой артерии, измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали аппарат «Vivid-3» фирмы «General Electric», оснащенный линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. Исследование проводили в триплексном режиме. В исходном состоянии измеряли диаметр плечевой артерии (ПА) и максимальную скорость кровотока в ней с помощью спектрального анализа. Затем для получения увеличенного кровотока вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до полного прекращения кровотока (на 50 мм рт. ст. больше, чем систолическое АД) на 5 минут. Отсутствие кровотока контролировали с помощью цветного доплеровского картирования потока. Измерения диаметра проводили за 50 секунд до спуска воздуха из манжеты. После спуска манжеты на 15-й и 60-й секундах измеряли диаметр ПА и скорость кровотока в ней. Диаметр измеряли на фиксированном расстоянии от анатомических маркеров с помощью измерителей ультразвукового прибора. Изменения скорости кровотока при РГ оценивали в процентном отношении к исходной величине. Нормальной реакцией ПА считали ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного ее диаметра [13, 15, 16]. Меньшую степень вазодилатации или вазоконстрикцию принимали за патологическую реакцию.

Антигипертензивный эффект в клинике оценивали как отличный, если цифры АД составляли <140/90 мм рт. ст., хороший – САД снижался более чем на 10 мм рт. ст., ДАД соответственно более чем на 5 мм рт. ст., неудовлетворительный – САД снижается менее чем на 10 мм рт. ст., ДАД – менее чем на 5 мм рт. ст.

Биохимические исследования у животных и людей проводились согласно общепринятым методикам. Определяли промежуточные и конечные продукты перекисного окисления липидов: диеновые конъюгаты (ДК, в у. е./мл), малоновый диальдегид (МДА, в мкмоль/л) в сыворотке крови и в ЛПНП, так называемые окисленные липопротеиды низкой плотности (оЛПНП, в мкмоль/л). Состояние антиоксидантной системы исследовали путем оценки активности фермента супероксиддисмутазы (СОД, в у. е. /мл), общей антиокислительной активности (ОАА, в %) в сыворотке крови [1, 5, 7, 8].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи пакетов статистических программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6,0». Результаты описывали с указанием по совокупности M±m. В качестве методов обработки результатов были использованы простая статистика, t-критерий Стьюдента, критерии Вилкоксона и Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего p<0,05.

Результаты исследования

При проведении экспериментальной части исследования за целевые значения АД приняты цифры САД и ДАД в группе интактных животных. Влияние эналаприла, лозартана, милдроната и их сочетанного применения на показатели АД у наркотизированных крыс с моделированием L-NAME-индуцированной патологии представлено в таблице 1.

Применение эналаприла и лозартана предотвращает развитие выраженной АГ: значения САД и ДАД достоверно не отличались от соответствующих значений интактных животных. Милдронат не оказывал ста-

тистически значимого влияния на значения САД и ДАД. Сочетанное применение препаратов обнаружило положительное их взаимодействие: значения показателей АД достигали целевых уровней ($p < 0,05$).

Проведенные функциональные пробы на эндотелийзависимое (ацетилхолин 40 мг/кг в/в) и эндотелийнезависимое (нитропруссид 30 мг/кг в/в) расслабление сосудов у животных с L-NAME-индуцированной патологией на фоне лечения эналаприлом, лозартаном, милдронатом и их комбинацией позволили установить, что при сочетанном применении исследуемых препаратов КЭД снижался максимально и был таким же, как в группе

Таблица 1

Влияние милдроната, эналаприла, лозартана и их комбинации на показатели артериального давления при моделировании L-NAME-эндотелиальной дисфункции ($M \pm m$, $n=10$)

Группы животных	САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм рт. ст.)
Интактные	138,0±3,7	102,7±1,8
Получавшие L-NAME	191,1±6,2*	146,4±4,2*
Получавшие L-NAME +эналаприл	146,2±11,4**	109,1±8,1**
Получавшие L-NAME+лозартан	140,6±9,5**	108,7±8,5**
Получавшие L-NAME+милдронат	165,2±6,9	114,8±4,8
Получавшие L-NAME+милдронат+эналаприл	137,0±5,2**	92,0±3,8**
Получавшие L-NAME+милдронат+лозартан	130,1±2,6**	82,8±2,5**

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с интактными, ** – $p < 0,05$ в сравнении с L-NAME.

Таблица 2

Влияние препаратов эналаприла, лозартана, милдроната на показатели ЭД при моделировании L-NAME-эндотелиальной дисфункции ($M \pm m$, $n=10$)

Группы животных	Функциональная проба	Дельта среднего АД сосудистой реакции (мм рт. ст.)	Время сосудистой реакции	S сосудистой реакции при проведении ЭЗВД с АХ и ЭНВД с НП (усл. ед.)	Коэффициент эндотелиальной дисфункции (усл. ед.)
Интактные	АХ	56,7±2,0	54,0 ±4,7	1511,3±116,7	1,2±0,1
	НП	70,1±3,5	50,2±2,5	1779,8±154,8	
Получавшие L-NAME (25 мг/кг)	АХ	67,3±2,9*	20,0±1,6*	678,0±71,6*	5,3±0,5*
	НП	97,0±2,5*	67,9± 1,7*	3296,8±123,1*	
Получавшие L-NAME (25 мг/кг)+эналаприл (1,7 мг/кг)	АХ	61,1±7,3**	40,7±4,3**	1179,3±133,5**	2,1±0,1**
	НП	77,3±5,8**	62,9±3,5	2422,0±217,4**	
Получавшие L-NAME (25 мг/кг)+лозартан (8,6 мг/кг)	АХ	57,7±5,3	44,8±4,9**	1249,1±138,4**	2,0±0,1**
	НП	74,0±4,4**	65,8±4,1	2428,1±189,3**	
Получавшие L-NAME (25 мг/кг)+милдронат (90 мг/кг)	АХ	70,5±5,7	41,9±3,4**	1475,9±167,6**	1,7±0,2**
	НП	71,3±7,5**	66,6±5,5	2360,6±318,1	
Получавшие L-NAME (25 мг/кг)+милдронат (90 мг/кг)+эналаприл (1,7 мг/кг)	АХ	46,8±3,6**	44,9±2,4**	1021,1±66,7**	1,4±0,1**
	НП	56,4±5,0**	54,1±2,5**	1435,9±124,4**	
Получавшие L-NAME (25 мг/кг)+милдронат (90 мг/кг)+лозартан (8,6 мг/кг)	АХ	43,4±1,8	48,9±2,8**	1057,6±70,0**	1,1±0,1**
	НП	45,3±1,6**	51,9±3,3**	1160,9±60**	

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с интактными, ** – $p < 0,05$ в сравнении с L-NAME, АД – артериальное давление, S – площадь над кривой восстановления артериального давления при проведении фармакологических проб.

интактных животных. При сравнительном анализе двух групп, получавших комбинированную терапию, комбинация «лозартан+милдронат» в абсолютных цифрах КЭД была лучше, чем комбинация «эналаприл+милдронат» ($1,4 \pm 0,1$ и $1,1 \pm 0,1$ соответственно) (табл. 2).

Изучение маркеров ОС и неспецифического воспаления (ДК, МДА, оЛПНП, СРБ) выявило, что в группе, получавшей L-NAME, цифры данных показателей были значительно повышены по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$) (табл. 3).

произошло только в группах, получавших монотерапию милдронатом ($39,98 \pm 0,41$ %), комбинацию «милдронат+эналаприл» ($40,03 \pm 1,49$ %) или «милдронат+ лозартан» ($40,56 \pm 1,26$ %).

Изучение полученных результатов динамики СРБ выявило, что эналаприл не оказывает достоверного воздействия на данный показатель ($0,33 \pm 0,02$ мг/л). В группах «милдронат», «лозартан», «милдронат+эналаприл», «милдронат+лозартан» данный показатель был достоверно ниже контрольной группы, получавшей

Таблица 3

Влияние милдроната, эналаприла, лозартана и их комбинации на показатели ОС и СРБ при моделировании L-NAME-эндотелиальной дисфункции

Показатель	L-NAME	Интактные	Милдронат	Эналаприл	Лозартан	Милдронат+эналаприл	Милдронат+лозартан
ДК	$0,37 \pm 0,02^*$	$0,10 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,01^{**}$	$0,20 \pm 0,01^{**}$	$0,22 \pm 0,01^{**}$	$0,12 \pm 0,01^{**}$	$0,13 \pm 0,01^{**}$
МДА	$1,61 \pm 0,02^*$	$0,35 \pm 0,02$	$0,62 \pm 0,03^{**}$	$1,29 \pm 0,13^{**}$	$1,33 \pm 0,02^{**}$	$0,41 \pm 0,03^{**}$	$0,50 \pm 0,04^{**}$
оЛПНП	$0,15 \pm 0,01^*$	$0,05 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01^{**}$	$0,13 \pm 0,01^{**}$	$0,12 \pm 0,01^{**}$	$0,07 \pm 0,01^{**}$	$0,06 \pm 0,01^{**}$
СОД	$13,33 \pm 0,36^*$	$15,66 \pm 0,55$	$14,31 \pm 0,19^{**}$	$13,54 \pm 0,24$	$13,88 \pm 0,47$	$15,31 \pm 0,33^{**}$	$15,09 \pm 0,34^{**}$
ОАА	$34,53 \pm 0,97^*$	$42,90 \pm 0,97$	$39,98 \pm 0,41^{**}$	$34,62 \pm 1,30$	$34,65 \pm 0,57$	$40,03 \pm 1,49^{**}$	$40,56 \pm 1,26^{**}$
СРБ	$0,38 \pm 0,01^*$	$0,05 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,02^{**}$	$0,33 \pm 0,02$	$0,28 \pm 0,05$	$0,11 \pm 0,01^{**}$	$0,04 \pm 0,01^{**}$

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с интактными, ** – $p < 0,05$ в сравнении с L-NAME.

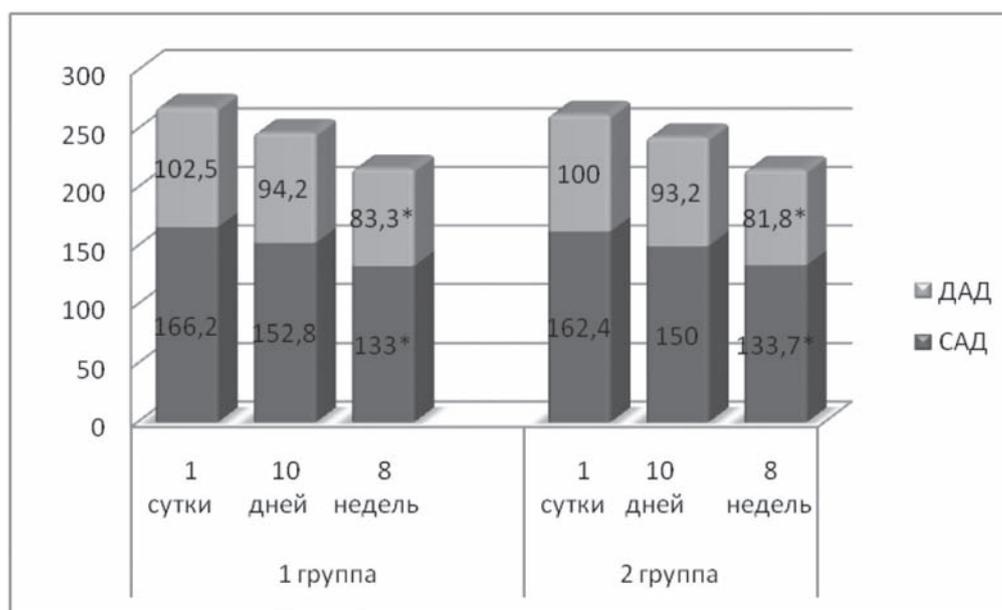
Применение изучаемых препаратов позволило нивелировать абсолютные значения данных параметров практически во всех группах ($p < 0,05$). Антиоксидантная система по цифрам СОД у крыс с моделью АГ находилась в состоянии угнетения. Милдронат как в монотерапии, так и в комбинации с эналаприлом и лозартаном приводит к увеличению активности данного фермента: $15,31 \pm 0,33$ у.е./мл и $15,09 \pm 0,34$ у.е./мл соответственно. Общая антиокислительная активность сыворотки крови (ОАА) была снижена во всех группах по сравнению с интактными. Достоверное увеличение её после введения препаратов

L-NAME. Наилучший эффект был получен в группе «милдронат+лозартан» ($0,04 \pm 0,01$ мг/л).

Оценивая полученный в эксперименте эффект действия изучаемых препаратов на ЭД, ОС и ПОЛ, установили, что лучшие результаты дает комбинированная терапия. В связи с чем клиническая часть исследования проводилась с использованием только комбинации исследуемых препаратов.

При анализе гипотензивного эффекта сочетанного применения эналаприла и лозартана с милдронатом через 2 месяца терапии больных со второй степенью

Показатели САД и ДАД в группах пациентов, получавших комбинации «эналаприл+милдронат» (n=23), «лозартан+милдронат» (n=22)



Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными.

**Показатели РГ в группах пациентов, получавших комбинации
«эналаприл+милдронат» – 1-я группа (n=23),
«лозартан+милдронат» – 2-я группа (n=22)**

Показатели	1-я группа, исходно	1-я группа, через 2 месяца	2-я группа, исходно	2-я группа, через 2 месяца
D ₀	4,51±0,22	4,60±0,22	4,20±0,18	4,98±0,15
D _к	3,35±0,24	3,22±0,17	3,56±0,17	3,31±0,16
D ₁₅	4,30±0,21	4,05±0,23	4,11±0,16	4,37±0,15
D ₆₀	4,77±0,23	5,28±0,22	4,91±0,16	6,10±0,15
ΔD _к	26,94±2,74	28,76±3,01	25,68±2,79	29,94±2,90
ΔD ₆₀	6,49±2,21	16,52±3,75	4,00±3,54	19,27±4,11

Примечание: D₀ – исходный диаметр сосуда, D_к – диаметр сосуда при компрессии, D₁₅ – диаметр сосуда через 15 секунд после компрессии, D₆₀ – диаметр сосуда через 60 минут после компрессии, ΔD_к – изменение диаметра сосуда в % при компрессии, ΔD₆₀ – изменение диаметра сосуда в % на 60-й секунде.

Таблица 5

**Показатели ОС и СРБ в группах пациентов, получавших комбинацию
«эналаприл+милдронат» (n=23)**

Показатель	Группа контроля	1-я группа, исходно	1-я группа, через 10 дней	1-я группа, через 8 недель
ДК	0,25±0,02	0,65±0,03*	0,67±0,03	0,27±0,02**
МДА	2,07±0,04	3,23±0,09*	3,42±0,13	1,98±0,07**
олПНП	0,74±0,04	1,89±0,10*	2,01±0,11	1,19±0,07**
СОД	18,14±0,24	14,44±0,43*	13,37±0,26	17,03±0,23**
ОАА	52,39±0,43	48,16±0,42*	49,16±0,67	51,78±0,32**
СРБ	2,20±0,21	3,64±0,24*	3,90±0,23	1,89±0,18**

Примечание: * – p < 0,05 в сравнении с группой контроля, ** – p < 0,05 в сравнении с исходными данными.

Таблица 6

**Показатели ОС и СРБ в группах пациентов, получавших комбинацию
«лозартан+милдронат» (n=22)**

Показатель	Группа контроля	2-я группа, исходно	2-я группа, через 10 дней	2-я группа, через 8 недель
ДК	0,25±0,02	0,67±0,03*	0,57±0,03	0,29±0,02**
МДА	2,07±0,04	3,42±0,13*	2,39±0,10	2,14±0,06**
олПНП	0,74±0,04	2,01±0,11*	1,72±0,10	1,07±0,09**
СОД	18,14±0,24	13,37±0,26*	15,44±0,27	16,84±0,26**
ОАА	52,39±0,43	49,16±0,67*	50,57±0,52	51,92±0,56**
СРБ	2,20±0,21	3,90±0,23*	3,53±0,19	0,83±0,05**

Примечание: * – p < 0,05 в сравнении с группой контроля, ** – p < 0,05 в сравнении с исходными данными.

АГ цифры САД и ДАД снизились до целевых значений в обеих группах. Достоверных межгрупповых различий уровня АД после лечения выявлено не было (рисунок).

Проведенная проба с РГ выявила различную реакцию сосудистого русла у обследованных больных (табл. 4).

В 1-й группе больных исходно нормальная ЭЗВД (>10%) не наблюдалась ни у одного пациента, сниженная (ЭЗВД<10%) – у 19 (83%) больных, парадоксальный вазоспазм (отрицательная ЭЗВД) – у 4 пациентов (17%). Во 2-й группе эти показатели со-

ставили 18 (82%) и 4 (18%) больных соответственно. После проведенного лечения количество пациентов с парадоксальной ЭЗВД уменьшилось до 2 (9%) в 1-й группе и 1 (5%) во 2-й группе. Прирост диаметра сосуда на 60-й секунде в группе, получавшей комбинацию «эналаприл+милдронат», до лечения составил 6,49±2,21%, в группе «лозартан+милдронат» – 4,0±3,54%. После двухмесячной терапии данные показатели составили соответственно 16,52±3,75% и 19,27±4,11%. То есть прирост диаметра сосуда к 60-й секунде составил через 2 месяца непрерывной

терапии в среднем 10,03% в первой группе и 15,27% во второй группе. Полученные данные в абсолютных значениях показывают лучший результат у пациентов, получавших комбинацию «лозартан+милдронат», но статистически значимых различий двух сравниваемых групп мы не получили ($p=0,41$).

Показатели ОС и маркера неспецифического воспаления (СРБ) имели ту же направленность, что и в группах экспериментальных животных (табл. 5, 6).

Показатели ОС исходно были повышены в обеих группах и достоверно отличались от группы контроля. Уровень ДК в 1-й группе составил $0,65 \pm 0,03$ усл. ед., МДА – $3,23 \pm 0,09$ мкмоль/л, во 2-й группе ДК – $0,67 \pm 0,03$ усл. ед., МДА – $3,42 \pm 0,13$ мкмоль/л. Спустя 2 месяца в 1-й группе произошло снижение ДК до $0,29 \pm 0,02$ усл. ед., МДА – до $2,14 \pm 0,06$ мкмоль/л соответственно, что достоверно не отличалось от цифр контрольной группы ($p < 0,05$). Оценивая эффективность терапии в двух сравниваемых группах, существенной разницы между ними не обнаружили. Различия были достоверны лишь по показателю оЛПНП, с лучшим результатом в группе, принимавшей комбинацию «лозартан+милдронат» ($p < 0,05$).

Активность одного из основных показателей антиоксидантной системы супероксиддисмутазы исходно находилась в состоянии угнетения в обеих группах: в 1-й группе СОД равен $14,44 \pm 0,43$ усл. ед., во 2-й составил $13,37 \pm 0,26$ усл. ед. Комбинация изучаемых препаратов положительно влияла на данный параметр, стимулировав увеличение активности СОД до цифр группы контроля ($p < 0,05$). Существенных различий между исследуемыми группами больных обнаружено не было.

СРБ, являющийся неспецифическим маркером воспаления, свидетельствовал о наличии вялотекущего процесса в обеих испытуемых группах. Так, СРБ в первой группе составил $3,64 \pm 0,24$ мг/дл, во второй – $3,90 \pm 0,23$ мг/дл, что достоверно отличалось от цифр здоровых добровольцев в группе контроля (СРБ = $2,20 \pm 0,21$, $p < 0,05$). Коррекция системного скрытого воспаления произошла только к концу второго месяца терапии, с лучшими цифрами во второй группе ($p < 0,05$).

Обсуждение

В настоящее время для коррекции состояний, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией, перспективными считаются препараты, обладающие антиоксидантной активностью, потому что главным механизмом, лежащим в основе эндотелиальной дисфункции, является снижение продукции и биодоступности NO при одновременном повышении уровня супероксид-аниона (O_2^-) вследствие увеличения окислительной активности НАДФ [1]. То есть повышенное образование АФК при сосудистых нарушениях сопровождается выраженной дисфункцией сосудистого эндотелия. АФК обладают способностью тормозить экспрессию, снижать активность эндотелиальной NO-синтазы, а также связывать и инактивировать NO, уменьшать его содержание в клетке. Сдвиг физиологического равновесия между NO и O_2^- в сторону последнего нередко ведет к образованию высокотоксичного пероксинитрита ($ONOO^-$), вызывающего повреждение мембран и ДНК клетки, мутации, способствующего развитию воспали-

тельных процессов и других нарушений [3, 19, 20]. Моделирование хронической почечной недостаточности и сахарного диабета 2-го типа у животных показало, что усиленная продукция АФК приводит к снижению биодоступности NO и проявлениям эндотелиальной дисфункции, корригируемой предварительной терапией антиоксидантами [15, 19].

Установлено, что продукция какой-либо одной АФК может вызывать образование нескольких других. Все они накапливаются в клеточной мембране и могут оказывать неблагоприятные влияния на функции клетки, что ведет, в частности, к вытеканию плазмолеммы и дисфункции мембранно-связанных рецепторов [17]. Конечные продукты ПОЛ, включая ненасыщенные альдегиды и другие метаболиты, обладают сильными цитотоксическими и мутагенными свойствами. Милдронат, который сам антиокислительными свойствами не обладает, увеличивает в организме концентрацию гамма-бутиробетаина. Последний может индуцировать образование NO, который является одним из самых эффективных поглотителей свободных радикалов в организме.

Проведенные экспериментальные исследования позволяют заключить, что эналаприл в дозе 1,7 мг/кг, лозартан в дозе 8,6 мг/кг и милдронат в дозе 90 мг/кг оказывали выраженное эндотелиопротективное действие на модели L-NAME-индуцированного дефицита NO в эксперименте, что выражалось в преобладании эндотелийзависимого расслабления сосудов и снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции. Сочетанное применение указанных препаратов позволило обнаружить положительное фармакодинамическое взаимодействие, выразившееся в снижении КЭД до уровня интактных животных, достижении целевых значений артериального давления, снижении показателей ПОЛ, уровня СРБ.

Результаты применения комбинаций эналаприла (в дозе $21,0 \pm 1,6$ мг/сут.) и лозартана (в дозе $103,6 \pm 6,3$ мг/сут.) с милдронатом (в дозе 1000 мг/сут.) у больных с АГ II степени имели ту же направленность в отношении изучаемых параметров, что и в экспериментальной модели. Уровень СРБ, являющегося прогностически неблагоприятным фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний и, по мнению некоторых авторов, суррогатным маркером дисфункции эндотелия, при разнообразных патологиях, сопровождающихся системным воспалением низкой градации [4], статистически значимо снижался как в экспериментальной, так и в клинической модели.

Таким образом, применение милдроната в комбинации со стандартными гипотензивными препаратами является патогенетически обоснованным и оправданным для лечения АГ, поскольку позволяет значительно улучшить показатели ПОЛ, СРБ, повысить систему антиоксидантной защиты, нивелировать эндотелиальную дисфункцию, снизить цифры артериального давления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян А. В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // Методические рекомендации. – СПб: Фолиант, 2000. – 104 с.
2. Балахонова Т. В., Погорелова О. А., Апиджанова Х. Г. и др. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией // Тер. архив. – 1998. – № 4. – С. 15–19.

3. Гацура В. В., Пичугин В. В. и др. Противоишемический и кардиопротективный эффект мексидола // Кардиология. – 1996. – № 1. – С. 59–62.
4. Задионченко В. С., Адашева Т. А. и др. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: патогенетические параллели и клинико-функциональные особенности // Cardio Соматика. – 2010. – № 1. – С. 31–35.
5. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 779 с.
6. Корокин М. В., Пашин Е. Н. и соавт. Эндотелиопротективные, кардиопротективные и коронаролитические эффекты производных 3-оксипиридина // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 4. – С. 11–19.
7. Куликова А. И., Тузушева Ф. А., Зубина И. М., Шепилова И. М. Методические аспекты оценки потенциальной способности липидов к перекислению по уровню ТБК-активных продуктов сыворотки крови при стимуляции ионами железа // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 5. – С. 8–10.
8. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях (Пособие для врачей). – М.: РКНПК МЗ РФ, 2001. – 77 с.
9. Марков Х. М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система // Успехи физиол. наук. – 2001. – Т. 32. № 3. – С. 49–65.
10. Марков Х. М. Сосудистые эффекты липопротеинов и оксид азота: клеточные и молекулярные механизмы // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – № 3. – С. 2–7.
11. Покровский М. В., Артюшкова Е. Б. и др. Метаболическая и антиоксидантная терапия L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – № 3 – 4. – С. 73–78.
12. Покровский М. В., Кочкаров Т. Г., Покровская Т. Г. и др. Новый взгляд на коррекцию эндотелиальной дисфункции // Российский журнал иммунологии. – 2006. – Т. 9. – С. 60–61.
13. Покровский М. В., Артюшкова Е. Б., Покровская Т. Г. и др. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – № 1–2. – С. 146–150.
14. Хлебодаров Ф. Е., Михин В. П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертонией на фоне терапии эналаприлом // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 5. – С. 46–50.
15. Frisbee J. C., Stepp D. W. Impaired NO-dependent dilation of skeletal muscle arterioles in hypertensive diabetic obese Zucker rats // J. cell. physiol. – 2001. – Vol. 281. – P. 1304–1311.
16. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2673–2678.
17. Herbst U., Toborek M., Kaiser S. et al. Hydrox-ynonenal induces dysfunction and apoptosis in cultured endothelial cells // J. cell. physiol. – 1999. – Vol. 181. – P. 295–303.
18. Suzuki T., Fukuo K., Suhara T. et al. Eicosapentaenoic acid protects endothelial cells against anoikis through restoration of cFLIP // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 342–348.
19. Taniyama Y., Griendling K. K. Complex multiplication of abelian varieties and applications to number theory // Hypertension. — 2003. – Vol. 42. № 6. – P. 1075–1081.
20. Touys R. M. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. // Curr. hypertens. rep. – 2000. – Vol. 2. – P. 98–105.

Поступила 14.10.2011