

5. Пинегин Б. В., Андреева Т. М., Карсонова М. И. Препараты муромидипептидного ряда – иммуностимулирующие средства нового поколения // Липид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. – М., 2005. – С. 19–36.

6. Хаитов Р. М. Главная мишень иммуномодулирующего действия ГМДП (ликопида) // Иммунология. – 1994. – № 2. – С. 47–50.

7. Adam A. Modern concepts in immunology // Ed. C. A. Bona. – New York, 1985. – № 1. – P. 31.

8. Kapsenberg M. L., Hiken C. M., Wierenga E. A. et al. The role of antigen-presenting cells in the regulation of allergen-specific T-cell responses // Curr. Opin. Immunol. – 1998. – № 10. – P. 607–613.

9. Lederer E. Natural and synthetic immunomodulators – derived from the mycobacterial cell wall // Advances in Immunomod. Roma – Milan: Pythagora Press, 1988. – P. 9–36.

10. Levine B. B. Effect of combinations of inbred strain, antigen and antigen dose on immune responsiveness and regain production in the mouse // Int. Arch. Allergy. – 1970. – № 39. – P. 156.

11. Mosmann T. R., Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more // Immunol. Today. – 1996. – № 17. – P. 138–146.

12. Romagnani S. TH1 and TH2 in human diseases // Clin. Immunol. Immunopath. – 1996. – № 80. – P. 225–235.

Поступила 20.12.2009

О. Г. КОМПАНИЕЦ¹, В. М. ПОКРОВСКИЙ²

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ БЛОКАДА АЛЬФА1-АДРЕНорецепторов КАК ФАКТОР СНИЖЕНИЯ РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

¹Кафедра клинической фармакологии,

²кафедра нормальной физиологии Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: Olga-Kompaniets1@yandex.ru

Лечение доксазозином пациентов с гипертонической болезнью сопровождалось ухудшением регуляторно-адаптивных возможностей организма, что проявилось в уменьшении ширины диапазона синхронизации сердечного и дыхательного ритмов, увеличении длительности развития синхронизации на минимальной границе. Указанные изменения регистрировались как в острой фармакологической пробе, так и через четыре недели и шесть месяцев приема препарата, несмотря на достижение целевых цифр артериального давления.

Ключевые слова: доксазозин, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивные возможности, гипертоническая болезнь.

О. Г. КОМПАНИЕЦ¹, В. М. ПОКРОВСКИЙ²

MEDICAMENTAL BLOCKADE OF ALFA1-ADRENORECEPTORS AS A DECREASING FACTOR OF FUNCTIONAL AND ADAPTIVE ABILITIES OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

¹Department of clinical pharmacology,

²department of normal physiology Kuban state medical university
Russia, 350063, Krasnodar city, Sedina st., 4. E-mail: Olga-Kompaniets1@yandex.ru

Doksazozin has impaired functional and adaptive abilities of patients with arterial hypertension, which was revealed in decrease of cardiorespiratory synchronisation range of cardiac and respiratory rhythms, and increase of the duration of synchronisation development at the minimum limit of synchronization range. The indicated changes were observed during acute pharmacological test, after four weeks and six months of treatment, despite of the achievement of normal arterial pressure.

Key words: doksazozin, cardiorespiratory synchronism, functional and adaptive abilities, arterial hypertension.

Введение

В настоящее время общепринятой оценкой эффективности медикаментозной терапии является изменение цифрового значения параметра-мишени и/или функции пораженного органа, на которое воздействует лекарственный препарат [2, 29]. В то же время известно, что функционирование организма в условиях патологии, его способность к адаптации обеспечиваются адекватным включением компенсаторных реакций [1, 5]. Поэтому в последнее десятилетие все более активно проводится поиск методов интегративной оценки адаптивных возможностей организма [6, 8, 11, 18, 19, 22, 23, 33]. Большинство ранних методов оценки адаптивного состояния основывалось на анализе показателей гемодинамики,

опросниках качества жизни, вегетативных пробах, определении индекса Кердо, индекса функциональных изменений, Лилле-Штандера и Цандера, коэффициента Хильдебранта, параметров вариабельности ритма сердца. Результаты этих методов интерпретируются преимущественно с точки зрения нарушения вегетативного баланса и характеризуют отдельные звенья вегетативной регуляции [7]. В то же время известно, что все адаптивные реакции вегетативной нервной системы являются комплексными, вовлекают в процесс несколько вегетативных функций. Максимальную интегративность в оценке регуляторно-адаптивных возможностей обеспечивает метод сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), результирующие показатели которого оценивают

не отдельную изолированную функцию органа, а одновременно две важнейшие вегетативные функции и их взаимодействие – сердечную и дыхательную [17, 20, 34]. С точки зрения клинической фармакологии проба СДС может явиться информативным и безопасным инструментом оценки влияния лекарственного препарата, позволяющим количественно оценить динамику регуляторно-адаптивных возможностей пациента [16, 20, 33].

Методы исследования

Для оценки регуляторно-адаптивных возможностей организма нами использовался метод сердечно-дыхательного синхронизма у 86 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) 1–2-й степени (54 женщины и 32 мужчин в возрасте от 44 до 69 лет), которым ранее не проводилась антигипертензивная терапия либо пациент не принимал антигипертензивные препараты на протяжении последнего месяца.

Офисное измерение АД производили по стандартной методике и интерпретировали в соответствии с российскими [14] и международными рекомендациями [36]. Сравнительный анализ регуляторно-адаптивных возможностей проводился на фоне приема доксazosина, являющегося метаболически оптимальным препаратом [27], т. к. блокада альфа-адренорецепторов не приводит к повышению риска нарушения углеводного и липидного обменов, что особенно актуально для пациентов с артериальной гипертензией. После определения исходных параметров испытуемые получали доксazosин в начальной дозе 1 мг/сут. [30] с постепенным увеличением до максимально эффективной (до 8 мг/сут.). Всем больным до и после каждой пробы СДС на всех этапах измерялись АД и ЧСС. Показатели СДС регистрировались исходно, на максимуме действия препарата в острой пробе, через 4 недели и через 6 месяцев приема препарата. В данной статье представлены результаты параметров пробы СДС и АД в динамике в подгруппе из 62 пациентов, достигших целевого уровня АД. Показатели целевого уровня АД на фоне доксazosина достигнуты в острой пробе у 27,9% пациентов, через 4 недели приема – у 53,5%. Снижение САД на 10,8%, ДАД на 5,5% наблюдалось уже в острой пробе, через 4 недели – САД на 12,2%, ДАД на 6,4% (табл. 1). Дальнейшего статистически убедительного снижения АД на протяжении следующих месяцев терапии у этой группы пациентов не выявлено. Оценку СДС проводили по методике В. М. Покровского [16, 20]. Одновременно регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ), пневмограмму (ПГ) и отмечали вспышки лампы фотостимулятора, частота которых регулировалась исследователем. После регистрации в исходном состоянии ЭКГ и ПГ пациенту предлагали дышать в такт заданным вспышкам фотостимулятора. Сопоставление на синхронной записи ЭКГ, ПГ и отметки фотостимулятора позволяло фиксировать наступление сердечно-дыхательного синхронизма и исследовать его параметры. Синхронизация между заданным ритмом дыхания и сердцебиений – состояние, при котором каждому дыхательному циклу соответствует одно сердечное сокращение. Получение сердечно-дыхательного синхронизма возможно в определенном диапазоне, индивидуально для каждого пациента. Нами анализировались минимальная граница диапазона – минимальная частота вспышек лампы фотостимулятора и, соответственно, частота дыханий в такт им, при которой впервые формировался СДС; максимальная граница диапазона – максимальный ритм дыханий в ответ на

фотостимуляцию, при котором СДС еще проявлялся, а при его превышении синхронизм утрачивался; диапазон синхронизации – разница между синхронизированными частотами сердцебиения и дыхания на максимальной и минимальной границах СДС; разность между минимальной границей СДС и исходной ЧСС; длительность развития СДС на минимальной и максимальной границах диапазона, т. е. скорость его развития от начала пробы до устойчивого формирования СДС на минимальной и максимальной границах диапазона синхронизации. Ранее показано, что наиболее информативными явились параметры – ширина диапазона СДС и длительность развития СДС на минимальной границе диапазона [24, 25]. Полученные результаты статистически обработаны с использованием пакета программы Excel 2000 и пакета прикладных программ STATISTICA, версия 6,0 по общепринятым рекомендациям [15, 26].

Результаты и обсуждение

С целью исключения влияния повышенного АД, нестабильной гемодинамики на регуляторно-адаптивный статус пациентов в данной работе в анализ включались только пациенты, достигшие целевого уровня АД. Динамика параметров пробы СДС представлена в таблице 2. После однократного приема ширина диапазона уменьшалась на 50,6%; после четырех недель – на 79% в сравнении с исходным значением. Длительность развития синхронизации увеличилась на минимальной границе на 34,2% в острой пробе, 63,2% через месяц, на максимальной границе, соответственно, на 15,5% и 47,2%. Разность между минимальной границей диапазона и ЧСС при первом приеме увеличилась на 70,5%, при следующем исследовании – на 164,7%. Описанные выше показатели регистрировались через шесть месяцев наблюдения, при этом отмечалась сохранность направленности изменений, без значимых отличий в сравнении с результатами после месяца терапии. Наши исследования показали, что прицельная селективная блокада симпатической нервной системы у пациентов с артериальной гипертензией с помощью альфа-адреноблокатора доксazosина уменьшила диапазон синхронизации и увеличила длительность развития синхронизации на минимальной границе, что свидетельствует о снижении регуляторно-адаптивных реакций организма [25]. При анализе параметров сердечно-дыхательного синхронизма получены однонаправленные изменения как после однократного приема доксazosина на максимуме концентрации в крови, так и после четырех недель и шести месяцев лечения. Обращает на себя внимание тот факт, что аналогичная динамика ранее зафиксирована нами при лечении бета-адреноблокатором атенололом [10, 21]. Снижение ШД синхронизации и удлинение времени достижения синхронизации на минимальной границе наблюдались у всех пациентов на протяжении всего периода наблюдения. Таким образом, несмотря на достижение целевых уровней АД, блокада адренергической системы вызвала стабильное снижение регуляторно-адаптивного статуса. По-видимому, изменение функционирования сердца и сосудов, их «локальный» ответ в качестве основных органов-мишеней для бета- и альфа-адреноблокаторов обеспечивают снижение давления. Но в то же время известно, что в естественных условиях на организменном уровне адекватные адаптационные возможности организма обеспечиваются гармоничным взаимодействием, взаимодополнением симпатического и парасимпатического

отделов вегетативной нервной системы [7, 34]. Наши исследования показали, что ятрогенное изолированное медикаментозное выключение одного из важнейших звеньев вегетатики приводит к значительному снижению регуляторно-адаптивных возможностей организма и ограничивает терапевтические возможности адреноблокирующих средств. Результаты многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследований с участием бета- и альфа-адреноблокаторов симпатической системы стали предметом широкой дискуссии и неоднозначных трактовок именно из-за неожиданного «проигрыша» в сравнении со «старыми», теоретически менее перспективными препаратами в отношении осложнений и отдаленных последствий при равной эффективности антигипертензивного эффекта. Так, получены четкие данные о менее выраженном положительном эффекте бета-адреноблокаторов, например, в сравнении с диуретиками, в отношении развития первичного

нарушения мозгового кровообращения или смертности от инсульта при длительном лечении [4], несмотря на сопоставимое снижение АД. Подобная ситуация в практике рандомизированных исследований встречается неоднократно. В исследовании «Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study» (LIFE) при равной степени снижения уровня АД на фоне применения блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана и альфа-адреноблокатора атенолола было получено достоверно меньшее (-13%, $p=0,021$) количество сосудистых осложнений по комбинированному показателю «инсульты + инфаркт миокарда + сердечно-сосудистая смерть» в группе больных, получавших лозартан [30, 32]. В другом исследовании, «Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial» (ASCOT), Наблюдательный комитет по безопасности рекомендовал досрочно прекратить ветвь исследования по изучению эффективности гипотензивных препаратов

Таблица 1

Гемодинамические эффекты доксазозина у пациентов с гипертонической болезнью в различные сроки лечения

Параметр	Исходно	В острой пробе	4 недели	6 месяцев
САД плеч., мм рт. ст.	155,4	138,6***	136,4***	135,7**
ДАД плеч., мм рт. ст.	92,6	87,2*	86,7***	85,9
ПД плеч., мм рт. ст.	62,8	51,4*	49,7**	49,8**
ЧСС, уд./мин	76,5	78,2	79,2	77,9

Примечание: САД – систолическое артериальное давление,
ДАД – диастолическое артериальное давление,
ЧСС – частота сердечных сокращений,
ПД – пульсовое давление,
* – $p<0,01$, ** – $p<0,001$, *** – $p<0,0001$.

Таблица 2

Динамика параметров сердечно-дыхательного синхронизма у больных гипертонической болезнью до и после приема доксазозина

Параметры СДС	До лечения	В острой пробе	Через 4 недели приема	Через 6 месяцев приема
Минимальная граница СДС (синхронные кардиореспираторные циклы в минуту)	81,6±1,7	86,9±2,3****	92,7±2,34***	90,1±5,56****
Максимальная граница СДС (синхронные кардиореспираторные циклы в минуту)	89,7±2,7	90,9±2,3	94,4±2,34***	92,2±4,44****
Диапазон синхронизации	8,1±0,5	4,0±0,4****	1,7±0,3****	2,1±0,4****
Длительность развития СДС на минимальной границе (КЦ)	11,7±2,8	15,7±2,10**	19,1±2,4*	18,8±3,8*
Длительность развития СДС на максимальной границе (КЦ)	16,1±2,4	18,6±2,5**	23,7±2,0**	22,1±2,9**
Разность между минимальной СДС и исходной ЧСС (КЦ)	5,1±1,8	8,7±0,9**	13,5±1,1***	12,2±1,6**

Примечание: * – отличие от показателей до лечения достоверно ($P<0,05$),
** – отличие от показателей до лечения достоверно ($P<0,01$),
*** – отличие от показателей до лечения достоверно ($P<0,001$),
**** – отличие от показателей до лечения достоверно ($P<0,0001$),
***** – отличие от показателей до лечения достоверно ($P<0,00001$).

(ASCOT-BPLA) с комбинированной терапией, в составе которой имелся атенолол, поскольку у этой группы пациентов очевидно увеличилась вероятность развития неблагоприятных исходов по сравнению с лечением амлодипином и периндоприлом. Координационный комитет ASCOT принял эти рекомендации, и закрытие исследования началось досрочно при среднем периоде наблюдения 5,4 года [35]. Часть недавно завершившегося исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), в которой доксазозин сравнивался с хлорталидоном, была прекращена досрочно из-за большей частоты сердечно-сосудистых событий (+25%) среди принимавших альфа-блокатор больных. В группе доксазозина частота всех сердечно-сосудистых событий была выше на 20%, в том числе на 80% для сердечной недостаточности и на 26% — для инсульта [31]. Стандартизация по возрасту, полу, этнической принадлежности, наличию диабета не повлияла на результаты анализа. При этом частота прогрессирования сердечной недостаточности была еще выше при анализе данных только пациентов с АД ниже 140/90 мм рт. ст. Продолжается активный поиск объяснения различий в долговременных клинических эффектах препаратов [3, 4, 13, 28]. Полученные нами данные позволяют предположить, что недостаточный отсроченный позитивный клинический эффект при равном «цифровом» антигипертензивном результате может быть обусловлен неблагоприятным влиянием блокаторов адренергической системы на регуляторно-адаптивный статус пациентов. Это требует более тщательного изучения адреноблокаторов и типа реагирования на их применение у каждого пациента, т. к. при лечении гипертонической болезни прямое положительное действие на целевой параметр — артериальное давление не является гарантией благоприятного неспецифического реагирования организма на введение ксенобиотика, и вопросы персонализации терапии являются весьма актуальными [12, 27]. Индивидуализации лечения способствует учет влияния лекарственных средств на регуляторно-адаптивные возможности организма, что может обеспечить успех антигипертензивных препаратов в отношении не только снижения артериального давления, но и улучшения прогноза течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н. А. Стресс. Адаптация. Репродуктивная система. — Н. Новгород: издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2009. — 296 с.
2. Александр Р. В. Клиническая кардиология: Пер с англ. — 2-е издание, перераб. и доп. / Р. В. Александр, Р. К. Шлант, В. Фастер. — М.: СПб: издательство БИНОМ — «Невский Диалект», 2002. — 672 с.
3. Бойцов С. А. Исследование ASCOT как аргумент в борьбе «нового» со «старым» и шаг к переоценке «системы ценностей» // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8. № 11. — С. 8–12.
4. Бойцов С. А. Результаты исследования ALLHAT: революция в лечении артериальной гипертензии или просто новые факты? // Consilium medicum. — 2003. — Т. 8. № 5. — С. 6–10.
5. Бородюк Н. Р. Адаптация, ее системный анализ в западной и восточной медицине. — М., 2009. — 172 с.
6. Бурлуцкая А. В. Регуляторно-адаптивные возможности детей с различным психофизиологическим статусом, страдающих «функциональной» слабостью синусового узла // Физиология человека. — 2009. — Т. 35. № 4. — С. 1–4.
7. Вейн А. М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. — М.: МИА, 2000. — 752 с.
8. Галустян М. З. Оценка регуляторно-адаптивных возможностей организма беременных женщин для определения готовности организма к родам / М. З. Галустян, И. И. Куценко // Кубанский научный медицинский вестник. — 2006. — № 9 (90). — С. 96–101.
9. Гилман А. Г. Клиническая фармакология: Пер. с англ. / А. Г. Гилман, Дж. Хардман и Л. Лимберд. — М.: Практика, 2006. — 1648 с.
10. Компаниец О. Г. Адаптивно-регуляторные возможности организма при применении гипотензивных препаратов // Кубанский научный медицинский вестник. — 2006. — № 9 (90). — С. 68–70.
11. Куценко И. И. Динамика параметров сердечно-дыхательного синхронизма в разные фазы менструального цикла / И. И. Куценко, Е. Г. Чернобай // Кубанский научный медицинский вестник. — 2002. — № 1. — С. 12–19.
12. Кукес В. Г. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: Руководство для врачей / В. Г. Кукес, С. В. Грачев, Д. А. Сычев, Г. В. Раменская. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 304 с.
13. Моисеев С. В. Симпатическая нервная система и артериальная гипертензия: новые подходы к лечению // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — № 3. — С. 55–60.
14. Оганов Р. Г. Национальные рекомендации / Под ред. Р. Г. Оганова. — 2-е издание. — М.: изд-во «Силиция-Полиграф», 2009. — 528 с.
15. Платонов А. Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. — М.: издательство РАМН, 2000. — 52 с.
16. Покровский В. М., Абушкевич В. Г. и др. Сердечно-дыхательный синхронизм у человека / В. М. Покровский, В. Г. Абушкевич и др. // Физиология человека. — 2002. — Т. 28. № 6. — С. 101–103.
17. Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке состояния регуляторно-адаптивных систем организма / В. М. Покровский, В. Г. Абушкевич, С. В. Бочарова, А. В. Горьковой и др. // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2004. — Т. 90. № 8. Часть 1. — С. 448.
18. Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма / В. М. Покровский, Е. Г. Потягало, В. Г. Абушкевич, А. Г. Похотько // Успехи физиол. наук. — 2003. — Т. 34. № 3. — С. 89–98.
19. Покровский В. М. Оценка регуляторно-адаптивных возможностей детского организма при патологии методом сердечно-дыхательного синхронизма / В. М. Покровский, Е. Г. Потягало // Педиатрия. — 2003. — № 2. — С. 120–121.
20. Покровский В. М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. — Краснодар: издательство «Кубань-Книга», 2007. — 143 с., ил.
21. Покровский В. М. Оценка регуляторно-адаптивных возможностей больных гипертонической болезнью при лечении лизиноприлом и атенололом / В. М. Покровский, А. И. Пономарева, С. В. Бочарова, О. Г. Компаниец // Терапевтический архив. — 2005. — № 3. — С. 69–72.
22. Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма / В. М. Покровский, Е. Г. Потягало, В. Г. Абушкевич, А. Г. Похотько // Успехи физиол. наук. — 2003. — Т. 34. № 3. — С. 68–77.
23. Потягало Е. Г. Влияние психоэмоционального стресса во время экзаменов на параметры сердечно-дыхательного синхронизма у школьников / Е. Г. Потягало, Е. Б. Харитонова // Кубанский научный медицинский вестник. — 2000. — № 2. — С. 34–37.
24. Потягало Е. Г., Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке функционального состояния и регуляторно-адаптивных возможностей организма у детей // Физиология человека. — 2003. — Т. 29. № 1. — С. 59–63.

25. Потягайло Е. Г., Покровский В. М. Оценка регуляторно-адаптивных возможностей детского организма при патологии методом сердечно-дыхательного синхронизма // Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 120–121.

26. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – 3-е издание. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.

27. Чазов Е. И. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. для практикующих врачей (Рациональная фармакотерапия: Сер. рук. для практикующих врачей. Т. 6) / Е. И. Чазов, Ю. Н. Беленков, Е. О. Борисова, Е. Е. Гогин и др. – М.: Литтерра, 2004. – 972 с.

28. Чазова И. Е. Рациональная антигипертензивная терапия: уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений – не только результат снижения артериального давления (по результатам исследования LIFE) // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9. № 1. – С. 5–8.

29. Чучалин Ю. Б. Руководство по рациональному использованию лекарственных средств / Ю. Б. Чучалин, Р. У. Белоусов, Л. Е. Хабриев, Л. Зиганшина – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 768 с.

30. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск X. – М.: «Эхо», 2009. – 896 с.

31. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. JAMA – 2000. – V. 283. – P. 1967–1975.

32. Dahlof B. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Dahlof, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen et al. // Lancet. – 2002. – V. 359. – P. 995–1003.

33. Pokrovskii V. M. Cardiorespiratory Synchronization. Human / V. M. Pokrovskii, V. G. Abushkevich, I. I. Borisova et al. // Physiology. – 2002. – V. 28. № 6. – P. 728–731. Translated from Fiziologiya Cheloveka. – V. 28. № 6. – P. 116–119.

34. Pokrovskii V. M. Alternative View on the Mechanism of Cardiac Rhythmogenesis // Heart, Lung Circ. – 2003. – V. 12. – Issue 1. – P. 18–24.

35. Poulter N. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. History, results and implications for the management of high blood pressure / N. Poulter, P. Sever. – Birmingham: Sherborne Gibbs Ltd., 2005.

36. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension // J Hypertension. – 2007. – V. 25. – 1105 p.

Поступила 20.11.2009

**В. И. КОЧКАРОВ¹, М. С. БРУСНИК², Т. Г. ПОКРОВСКАЯ²,
Л. М. ДАНИЛЕНКО¹, М. В. ПОКРОВСКИЙ²**

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНЫЕ И КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОСКУТЕЛЛЯРЕИНА И ИХ КОМБИНАЦИЙ С ЭНАЛАПРИЛОМ

¹Кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии

ГОУ ВПО «Белгородский государственный университет Федерального агентства образования»,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: vla-kochkarov@yandex.ru;

²кафедра фармакологии ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Росздрава»,
Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

У лабораторных животных при моделировании дефицита оксида азота введением ингибитора NO-синтазы L-NAME изучались функциональные и биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции – коэффициент эндотелиальной дисфункции, миокардиальные нагрузочные пробы (адренореактивность, нагрузка сопротивлением), содержание нитрит-ионов сыворотки крови, экспрессию эндотелиальной NO-синтазы. Выявлена активизация эндотелио- и кардиопротективных эффектов сочетанного применения ацетилизочистозид и эналаприла.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, ацетилизочистозид, эналаприл.

**V. I. KOCHKAROV¹, M. S. BRUSNIK², T. G. POKROVSKAJA²,
L. M. DANILENKO¹, M. V. POKROVSKIY²**

ENDOTHELIOPROTECTIVE AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF IZOSKUTELLYAREIN DERIVATIVES AND THEIR COMBINATIONS WITH ENALAPRIL

¹Department of pharmaceutical chemistry and farmakognosy Belgorod state university,
Russia, 308015, Belgorod, Victoria str. 85. E-mail: vla-kochkarov@yandex.ru;

²department of pharmacology Kursk state medical university,
Russia, 305041, Kursk, K. Marksa str., 3

In laboratory animals when modeling deficiency of nitric oxide introduction of NO-synthase inhibitor L-NAME were studied by functional and biochemical markers of endothelial dysfunction – the coefficient of endothelial dysfunction, myocardial load tests (adrenoreaktivnost, the load resistance), nitrite ion content of blood serum, the expression of endothelial NO-synthase. Revealed activation of endothelial and cardioprotective effects of combined application atsetilizochistozid and enalapril.

Keywords: endothelial dysfunction, atsetilizochistozid, enalapril.