



РОЛЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ L-НОРВАЛИНА И ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ЛОЗАРТАНА И ГИДРОХЛОРОТИАЗИДА В ОДНОЙ ТАБЛЕТКЕ В КОРРЕКЦИИ L-NAME-ИНДУЦИРОВАННОГО ДЕФИЦИТА ОКСИДА АЗОТА

**А.В. БАБНО¹, Е.Г. ТЕРЕХОВА¹
М.В. ПОКРОВСКИЙ², Т.Г. ПОКРОВСКАЯ²
М.В. КОРОКИН¹**

¹ Курский государственный
медицинский университет

² Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: bavor@mail.ru

Проведено исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов L-норвалина, фиксированной комбинации лозартана и гидрохлоротиазида в одной таблетке и сочетанного использования L-норвалина и фиксированной комбинации лозартана и гидрохлоротиазида в одной таблетке при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота. Полученные результаты позволили установить выраженную коррекцию эндотелиальной дисфункции, предотвращение повышения адренореактивности и снижения миокардиального резерва в эксперименте при сочетанном применении L-норвалина в дозе 10 мг/кг и фиксированной комбинации лозартана в дозе 8 мг/кг и гидрохлоротиазида в дозе 2 мг/кг в одной таблетке.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, L-NAME, L-норвалин, фиксированная комбинация лозартана и гидрохлоротиазида в одной таблетке.

В развитии и прогрессировании заболеваний сосудов ключевым моментом является регуляция NOS (синтазы оксида азота) и биодоступность субстратов или кофакторов. Местная доступность L-аргинаина в качестве субстрата для NOS может быть снижена вследствие активности аргиназы, утилизирующей L-аргинин для производства мочевины и орнитина и таким образом конкурирующей с NOS за доступность субстрата. Различные исследования свидетельствуют, что индукция или активация аргиназы I или аргиназы II ведет к нарушению продукции оксида азота (NO) и, как следствие, развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД) [2].

Отдельное место в регуляции сосудистого тонуса и пролиферативной активности клеток меди сосудов принадлежит нейрогуморальной ренин-ангиотензиновой системе. Главным эффектором системы является ангиотензин II (АТ II), образующийся из ангиотензина I под действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Видимо, этот фермент присутствует в эндотелиальных клетках, что обеспечивает образование АТ II на поверхности эндотелия. Рецепторы к АТ II имеют клетки различных тканей, в т.ч. эндотелий и гладкие миоциты [1, 3, 9]. Обнаружено два основных подтипа рецепторов А II: АТ 1 и АТ 2. К числу негативных эффектов А II, реализуемых через АТ 1-рецепторы, относятся вазоконстрикция, увеличение секреции эндотелина, стимуляция образования перекисных радикалов, гипертрофия гладкомышечных клеток, увеличение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа. Многие из этих эффектов являются атерогенными [10, 11].

С другой стороны, воздействие ангиотензина II на АТ 2-рецепторы вызывает вазодилатацию, натрийурез, торможение гипертрофии кардиомиоцитов и пролиферации фибробластов в миокарде, а также пролиферации и миграции эндотелиальных, гладкомышечных и мезангиальных клеток. Стимуляции АТ 2-рецепторов приводит к активации кининогена, что способствует образованию брадикинина в сосудистой стенке, а следовательно, усилению высвобождения NO, простаглицина и эндотелиального фактора гиперполяризации [12].

Одним из перспективных путей коррекции ЭД в настоящее время считают использование ингибиторов аргиназы. Наименее изученным среди них является L-норвалин. L-норвалин – неспецифический ингибитор аргиназы. Он воздействует на орнитинтранскарбамилазу, которая катализирует образование L-цитруллина и ортофосфата из L-орнитина (являющегося важным промежуточным продуктом на пути синтеза аргинаина) и карбамоилфосфата [15, 16, 17].

Исходя из вышеизложенного, существует необходимость исследования потенциальной роли и перспективности терапии ингибиторами аргиназы как дополнение к существующим парадигмам коррекции дефицита NO при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Целью настоящего исследования явилось изучение эндотелио- и кардиопротективной активности совместного использования L-норвалина и фиксированной

комбинации лозартана и гидрохлоротиазида в одной таблетке.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 50 половозрелых самцах крыс линии Wistar массой 250-300 г.

Моделирование дефицита NO осуществляли внутрибрюшинным введением L-нитро-L-аргинин метилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг крысам в течение 7 суток. Одновременно в течение 7 дней в группах животных проводили фармакологическую коррекцию дефицита NO введением фиксированной комбинации лозартана 8 мг/кг и гидрохлоротиазида 2 мг/кг в одной таблетке внутривенно и сочетанным введением L-норвалина в дозе 10 мг/кг и фиксированной комбинации лозартана 8 мг/кг и гидрохлоротиазида 2 мг/кг в одной таблетке внутривенно, через 30 минут после внутрибрюшинного введения L-NAME [13].

Исследование показателей артериального давления в группах животных проводили под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) посредством катетеризации сонной артерии. Показатели гемодинамики – систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) – измеряли на крысах с помощью датчика P23ГО «Gould» США, АЦП L-154 и компьютерной программы «Віораск», а также на фоне ряда функциональных проб, проводимых в представленной последовательности: 1. Проба на эндотелийзависимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100г). 2. Проба на эндотелийнезависимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г) [4]. Для объективизации оценки коррекции эндотелиальной дисфункции, возникающей при моделировании дефицита NO введением L-NAME, нами использован коэффициент ЭД (КЭД), характеризующий степень ЭД и отражающий соотношение площади над реакцией восстановления АД в ответ на введение нитропруссид натрия к площади над реакцией восстановления АД в ответ на введение ацетилхолина [13].

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных, находящихся на управляемом дыхании, катетеризировали полость левого желудочка и проводили нагрузочные пробы в представленной последовательности: проба на адренореактивность (внутривенное одномоментное введение раствора адреналина гидрохлорида 1,10⁻⁵ моль/л, из расчета 0,1 мл на 100 г), нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей аорты на 30 с) [13]. После проведения данной пробы рассчитывался показатель истощения миокардиального резерва (выраженный в процентах), равный отношению прироста ЛЖД на 5-й секунде пережатия аорты к приросту ЛЖД на 25 секунде пережатия аорты.

Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе Microsoft Excel. «Описательная статистика» применялась для нахождения среднего значения (M) и ошибки среднего (m). «Двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями» использовался для сравнения показателей в различных группах животных и определения достоверности различий между ними. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты. Ежедневное в течение 7 суток внутрибрюшинное введение L-NAME в дозе 25 мг/кг привело к стойкому повышению АД до значений САД 190,3±6,7 мм рт.ст. и ДАД 145,0±3,9 мм рт.ст. по сравнению с группой интактных животных, где САД 137,7±3,7 мм рт.ст. и ДАД 101,9±4,3 мм рт.ст.

Введение L-норвалина в дозе 10 мг/кг достоверно не снижало АД (САД 180,0±4,7 мм рт.ст., ДАД 144,6±5,1 мм рт.ст.). Введение фиксированной комбинации лозартана в дозе 8 мг/кг и гидрохлоротиазида в дозе 2 мг/кг в одной таблетке приводило к снижению АД у крыс, и значения САД и ДАД составляли: САД 138,7±8,4 мм рт.ст., ДАД 106,0±6,5 мм рт.ст. Сочетанное введение L-норвалина в дозе 10 мг/кг и фиксированной комбинации лозартана в дозе 8 мг/кг и гидрохлоротиазида в дозе 2 мг/кг в одной таблетке также вызывало снижение АД: САД 124,6±4,0 мм рт.ст., ДАД 90,8±7,6 мм рт.ст.

Результаты проведения функциональных проб на эндотелийзависимое (ацетилхолин 40 мкг/кг в/в) и эндотелийнезависимое (нитропруссид 30 мг/кг в/в) расслабление сосудов у животных с L-NAME-индуцированной патологией на фоне лечения исследуемыми препаратами позволили установить достоверное снижение КЭД по сравнению с группой животных, не получавших лечения. Наиболее выраженное эндотелиопротективное действие оказывало сочетание L-норвалина в дозе 10 мг/кг и фиксированной комбинации лозартана в дозе 8 мг/кг и гидрохлоротиазида в дозе 2 мг/кг в одной таблетке, КЭД которой был наиболее близок к группе интактных животных (табл. 1).

При переводе животных на управляемое дыхание обнаружено, что исходные показатели сократимости левого желудочка у животных, получавших L-NAME, на фоне введения



L-норвалина в дозе 10 мг/кг, фиксированной комбинация лозартана в дозе 8 мг/кг и гидрохлоротиазида в дозе 2 мг/кг в одной таблетке и сочетанного использования L-норвалина в дозе 10 мг/кг и фиксированной комбинация лозартана в дозе 8 мг/кг и гидрохлоротиазида в дозе 2 мг/кг в одной таблетке оказались достоверно меньше, чем в контрольной группе (табл. 2).

Проба на адренореактивность характеризовалась выраженным приростом абсолютных значений ЛЖД. В группе животных, получавших L-NAME в дозе 25 мг/кг, максимальное повышение ЛЖД в ответ на внутривенное введение адреналина составило $247,3 \pm 4,8$ мм рт.ст. Максимальное ЛЖД при проведении пробы на адренореактивность в контрольной группе животных составило $199,2 \pm 8,3$ мм рт.ст. L-норвалин в дозе 10 мг/кг, фиксированная комбинация лозартана в дозе 8 мг/кг и гидрохлоротиазида в дозе 2 мг/кг в одной таблетке и сочетанное введение L-норвалина в дозе 10 мг/кг и фиксированной комбинации лозартана в дозе 8 мг/кг и гидрохлоротиазида в дозе 2 мг/кг в одной таблетке предотвращали повышение адренореактивности, вызванное L-NAME-индуцированной патологией, и снижали максимальное ЛЖД в ответ на в/в введение адреналина соответственно до $239,6 \pm 2,2$ мм рт.ст., $190,4 \pm 6,8$ мм рт.ст., $191,7 \pm 8,8$ мм рт.ст. (табл. 3)

При проведении пробы на нагрузку сопротивлением исследуемые препараты предотвращали истощение миокардиального резерва. Так, на 25-й секунде проведения пробы данный показатель в контрольной группе животных составил $83,6 \pm 4,6\%$. В группе животных, получавших L-NAME, – $66,0 \pm 4,3\%$. Тогда как результаты у животных, получавших L-норвалин, фиксированную комбинацию лозартана в дозе 8 мг/кг и гидрохлоротиазида в дозе 2 мг/кг в одной таблетке, составили соответственно $87,6 \pm 4,4\%$ и $80,2 \pm 3,9\%$, а у животных с сочетанным введением L-норвалина в дозе 10 мг/кг и фиксированной комбинации лозартана в дозе 8 мг/кг и гидрохлоротиазида в дозе 2 мг/кг в одной таблетке – $81,4 \pm 3,2\%$ (табл. 3), что подтверждает более выраженное кардиотропное действие сочетанного применения L-норвалина и фиксированной комбинации лозартана и гидрохлоротиазида в одной таблетке.

Таким образом, результаты исследования функционального состояния миокарда при проведении нагрузочных проб выявили отчетливое кардиопротективное действие сочетанного использования L-норвалина в дозе 10 мг/кг и фиксированной комбинации лозартана в дозе 8 мг/кг и гидрохлоротиазида 2 мг/кг в одной таблетке, выражающееся в предотвращении увеличения адренореактивности и падения ЛЖД при проведении пробы на нагрузку сопротивлением по сравнению с животными, у которых моделировали L-NAME-индуцированный дефицит NO.

Таблица 1

Влияние L-норвалина, фиксированной комбинации лозартана и гидрохлоротиазида в одной таблетке и сочетанного использования L-норвалина и фиксированной комбинации лозартана и гидрохлоротиазида в одной таблетке на коэффициент эндотелиальной дисфункции при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота введением L-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг внутрибрюшинно ($M \pm m$, $n=10$)

Группы животных	Функциональная проба	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	S сосудистой реакции при проведении ЭЗВД с АХ и ЭНВД с НП, усл. ед.	КЭД, усл. ед.
1	2	3	4	5	6
Интактные	Исходные	$137,7 \pm 3,7$	$101,9 \pm 4,3$		$1,1 \pm 0,1$
	АХ	$88,0 \pm 4,6$	$39,9 \pm 6,5$	$1268,0 \pm 74,8$	
	НП	$87,0 \pm 8,6$	$42,2 \pm 9,0$	$1375,3 \pm 93,7$	
Получавшие L-NAME (25 мг/кг)	Исходные	$190,3 \pm 6,7^*$	$145,0 \pm 3,9^*$		$5,4 \pm 0,6^*$
	АХ	$110,6 \pm 8,1^*$	$82,8 \pm 8,0^*$	$984,0 \pm 78,0^*$	
	НП	$88,7 \pm 4,7$	$50,8 \pm 4,2$	$3322,7 \pm 116,7^*$	
L-норвалин (10 мг/кг)	Исходные	$180,0 \pm 4,7$	$144,6 \pm 5,1$		$2,1 \pm 0,2^{**}$
	АХ	$106,7 \pm 4,9$	$56,1 \pm 1,8^{**}$	$1360,6 \pm 126,9^{**}$	
	НП	$129,3 \pm 5,1^{**}$	$64,6 \pm 2,5^{**}$	$2827,2 \pm 429,1$	



Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6
L-NAME (25 мг/кг) + фиксированная комбинация лозартана (8 мг/кг) и гидрохлоротиазида (2 мг/кг)	Исходные	124,6 ± 4,0**	90,8 ± 7,6**		1,4 ± 0,1**
	АХ	78,6 ± 5,6**	40,9 ± 3,6**	1413,1 ± 332,0**	
	НП	86,3 ± 6,1	38,8 ± 4,4**	1825,9 ± 310,7**	
L-NAME (25 мг/кг)+ L-норвалин (10 мг/кг) + фиксированная комбинация лозартана (8 мг/кг) и гидрохлоротиазида (2 мг/кг)	Исходные	122,8 ± 2,2**	95,0 ± 2,1**		1,2 ± 0,1**
	АХ	79,1 ± 3,0**	40,4 ± 1,8**	1459,5 ± 92,1**	
	НП	53,3 ± 1,9**	70,8 ± 5,8**	1766,5 ± 168,9**	

Примечание: * - p < 0,05 в сравнении с интактными, ** - p < 0,05 в сравнении с L-NAME, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, S – площадь над кривой восстановления артериального давления при проведении фармакологических проб, КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции.

Таблица 2

Влияние L-норвалина, фиксированной комбинации лозартана и гидрохлоротиазида в одной таблетке и сочетанного использования L-норвалина и фиксированной комбинации лозартана и гидрохлоротиазида в одной таблетке на показатели сократимости левого желудочка сердца крыс при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота введением L-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг внутривенно (M±m, n=10)

Группы животных	ЛЖД	+dp/dt _{max}	-dp/dt _{max}	ЧСС
Интактные	108,6±4,3	6208,1±703,2	3973,9±391,5	390,4±17,0
Получавшие L-NAME (25 мг/кг)	167,8±5,6*	7682,9±419,9*	5576,8±216,4*	383,3±9,8
L-норвалин (10 мг/кг)	147,8±4,1	8063,3±499,3	5209,2±322,5	371,7±5,0
L-NAME (25 мг/кг)+ фиксированная комбинация лозартана (8 мг/кг) и гидрохлоротиазида (2 мг/кг)	106,1±4,6**	5642,2±671,5**	4078,7±313,4**	376,8±6,3
L-NAME (25 мг/кг)+ L-норвалин (10 мг/кг) + фиксированная комбинация лозартана (8 мг/кг) и гидрохлоротиазида (2 мг/кг)	103,4±3,0**	5512,7±495,0**	3830,5±376,4**	373,6±5,7

Примечание: * - p < 0,05 в сравнении с интактными, ** - p < 0,05 в сравнении с L-NAME, ЛЖД – левожелудочковое давление, +dp/dt_{max} – максимальная скорость нарастания левожелудочкового давления, dp/dt_{max} – максимальная скорость снижения левожелудочкового давления, ЧСС – частота сердечных сокращений.



Влияние L-норвалина, фиксированной комбинации лозартана и гидрохлоротиазида в одной таблетке и сочетанного использования L-норвалина и фиксированной комбинации лозартана и гидрохлоротиазида в одной таблетке на функциональные возможности миокарда при проведении нагрузочных проб на фоне моделирования дефицита оксида азота введением L-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг внутривнутрибрюшинно ($M \pm m$, $n=10$)

Группа животных	Адренореактивность (ЛЖД, мм 26е. ст.)	Исчерпание миокардиального резерва, %
Интактные	199,2±8,3	83,6±4,6
Получавшие L-NAME (25 мг/кг)	247,3±4,8*	66,0±4,3*
L-норвалин (10 мг/кг)	239,6±2,2	87,6±4,4
L-NAME (25 мг/кг)+фиксированная комбинация лозартана (8 мг/кг) и гидрохлоротиазида (2 мг/кг)	190,4±6,8**	80,2±3,9**
L-NAME (25 мг/кг)+L-норвалин (10 мг/кг)+фиксированная комбинация лозартана (8 мг/кг) и гидрохлоротиазида (2 мг/кг)	191,7±8,8	81,4±3,2

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

Обсуждение результатов. В настоящее время не существует препаратов для специфической коррекции ЭД. Воздействия, направленные на улучшение функции эндотелия, сфокусированы на одном или более сердечно-сосудистых факторах риска, способных ее вызывать: АГ (ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, БРА); гиперхолестеринемии (статины, ЛПНПаферез); курении (отказ от него); окислении (антиоксидантные витамины С и Е); дефиците эстрогенов у женщин (заместительная терапия эстрогенами). Положительно на функцию эндотелия воздействуют физическая нагрузка, снижение уровня холестерина в сыворотке крови, добавление L-аргинина и фолиевой кислоты [5, 8].

Механизм действия БРА лозартана при эндотелиальной дисфункции косвенный, связанный со стимуляцией АГ 2 подтипа рецепторов АТ II и реализующийся вследствие брадикининзависимого пути эндотелиопротекции, в то время как одним из главных факторов развития данного патофизиологического состояния, особенно при эссенциальной АГ, является повреждение в системе L-аргинин-NO, приводящее к нарушению продукции NO, активность которой при применении только лозартана остаётся недостаточно компенсированной [1, 3, 7]. Использование тиазидных диуретиков приводит к повышению pNOS в maculae densa и eNOS в почечных сосудах в экспериментальной модели DOCA-солевой АГ у крыс, вызванной введением дезоксикортикостерона и хлорида натрия [6].

Поэтому результаты коррекции эндотелиальной дисфункции при повреждении в системе L-аргинин-NO, которое связано в основном с недостаточностью eNOS, с помощью только лозартана и гидрохлоротиазида неудовлетворительны.

С целью активизации коррекции эндотелиальной дисфункции нами предложено добавление к препаратам с доказанной эндотелиотропной активностью ингибитора аргиназы L-норвалина, механизм действия которого связан с угнетением активности аргиназы и, следовательно, снижением гидролиза донатора NO – L-аргинина.

Выводы

1. Длительное (в течение 7 дней) внутривнутрибрюшинное введение L-NAME в дозе 25 мг/кг вызывает у самцов крыс линии Вистар нарушение функции эндотелия сосудов, выражающееся в повышении значений артериального давления и коэффициента эндотелиальной дисфункции.

2. Сочетанное применение L-норвалина в дозе 10 мг/кг и фиксированной комбинации лозартана в дозе 8 мг/кг и гидрохлоротиазида в дозе 2 мг/кг в одной таблетке проявляет выраженное эндотелиопротективное действие, проявляющееся в снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции и значений артериального давления.

3. Сочетанное применение L-норвалина в дозе 10 мг/кг и фиксированной комбинации лозартана в дозе 8 мг/кг и гидрохлоротиазида в дозе 2 мг/кг в одной таблетке оказывает выраженное кардиопротективное действие, выражающееся в предотвращении увеличения адренореактивности и падения ЛЖД при проведении пробы на нагрузку сопротивлением по сравнению с животными, у которых моделировали L-NAME-индуцированный дефицит NO.

Литература

1. Андрущишина, Т. Б. Кардиопротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II: фокус на лозартан / Т. Б. Андрущишина, Т. Е. Морозова // Справочник поликлинического врача, 2010. – № 4. – С.36-39.
2. Бабушкина, А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А. В. Бабушкина // Укр. Мед. Часопис. – 2009. – № 6 (74). – С. 43 – 48.
3. Булдакова, Н. Г. Атагонисты рецепторов ангиотензина в клинической практике // Н. Г. Булдакова // Русский медицинский журнал. – 2008. - № 11. – С.1567-1570.
4. Галаган, М. Е. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо- и эндогенных источников / М. Е. Галаган, А. В. Широколова, А.Ф. Ванин // Вопр. Мед. химии. – 1991. – Т. 37, № 1. – С. 67–70.
5. Галенко, А. С. Способы немедикаментозной и фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции / А. С. Галенко, С. Н. Шуленин // ФАРМиндекс-Практик. – 2006. – № 10. – С. 2 – 10.
6. Задионченко, В. С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В. С. Задионченко, Т. В. Адашева, А. П. Сандомирская // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С.11-15.
7. Кляшев, С. М. Эффективность комбинированного препарата Гизаар у больных артериальной гипертензией с сопутствующими цереброваскулярными нарушениями / С. М. Кляшев, С. А. Столбова // Медицинская наука и образование Урала. – 2008. – № 4 (54). – С. 11 – 14.
8. Корж, А. Н. Фармакотерапевтические подходы к восстановлению эндотелиальной функции / А. Н. Корж // Международный медицинский журнал. – 2003. - № 4. – С.123 – 127.
9. Лупинская, З. А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока / З. А. Лупинская // Вестник КРСУ. – 2003. – № 7. – С. 43-56.
10. Место блокаторов ангиотензина в терапии артериальной гипертензии у пациентов с полипатией / А. Л. Верткин, Е. В. Алдонова, Е. И. Звягинцева и др. // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 8. – С.589-594.
11. Небиеридзе, Д. В. Новости в лечении артериальной гипертензии в свете последних европейских рекомендаций / Д. В. Небиеридзе // Рус. мед. журн. – 2007. – № 15. – С. 1476-1480.
12. Перепеч, Н. Б. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в поисках «фармакологической ниши» / Н. Б. Перепеч // Consilium medicum. – 2007. – № 5. – С. 36 – 44.
13. Покровский, М. В. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте/ М. В. Покровский, В. И. Кочкаров, Т. Г. Покровская // Рос. Журн. Иммунологии. – 2006. – Т. 96. – С. 60–61.
14. Crystal structure of human ornithine transcarbamylase complexed with carbamoyl phosphate and L-norvaline at 1.9 Å resolution / D. Shi, H. Morizono, M. Aoyagi et al. // Proteins. – 2000. – № 39(4). – P. 271-7.
15. Morris, Jr. S. M. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases / Jr. S. M. Morris // British Journal of Pharmacology. – 2009. – № 157. – P. 922 – 930.
16. The vascular effects of different arginase inhibitors in rat isolated aorta and mesenteric arteries / N. N. Huynh, E. E. Harris, J. F. P. Chin-Dusting, K. L. Andrews // British Journal of Pharmacology. – 2009. – № 156. – P. 84 – 93.

THE ROLE OF COMBINED USE OF ARGINASE INHIBITOR L-NORVALINE AND THE FIXED COMBINATION OF LOSARTAN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE IN A TABLET IN CORRECTION OF L-NAME-INDUCED DEFICIENCY OF NITRIC OXIDE

A.V. BABKO¹
E.G. TEREHOVA¹
M.V. POKROVSKII²
T.G. POKROVSKIA²
M.V. KOROKIN¹

¹ *Kursk State Medical University*

² *Belgorod National Research University*

e-mail: bavor@mail.ru

The study endothelial and cardioprotective effects of L-norvaline, fixed combination of losartan and hydrochlorothiazide in a tablet and combined use of L-norvaline and the fixed combination of losartan and hydrochlorothiazide in a tablet in modeling L-NAME-induced deficiency of nitric oxide. The results obtained allowed to establish express endothelial dysfunction and prevention adrenoactivity increase and decrease of myocardial reserve in the experiment with the combined use of L-norvaline 8 mg/kg and the fixed combination of losartan 8 mg/kg and hydrochlorothiazide 2 mg/kg in a tablet.

Key words: endothelial dysfunction, antioxidants, L-NAME, L-norvaline, fixed combination of losartan and hydrochlorothiazide in a tablet.