

УДК 615.275.4

DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-1-188-197

СПОСОБЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ИЗОЛИРОВАННОГО КОЖНОГО ЛОСКУТА АГОНИСТАМИ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

METHODS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF ISCHEMIC DAMAGES INSULATED LEATHER TISSUE BY AGONISTS OF IMIDAZOLINE RECEPTORS

Г.А. Лазарева¹, А.П. Довгань², С.Б. Николаев², Н.И. Жернакова²
G.A. Lazareva¹, A.P. Dovgan², S.B. Nikolaev², N.I. Zhernokova²

¹⁾ Курский государственный медицинский университет
Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

²⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

¹⁾ Kursk State Medical University, Russia, 305001, Kursk, K. Marx St., 3

²⁾ Belgorod National Research University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

E-mail: dovgan@bsu.edu.ru, 1057805@bsu.edu.ru

Аннотация

В данной работе впервые было исследовано влияние агониста периферических имидазолиновых рецепторов (IR₂) C7070 на ишемические повреждения кожи. А именно: поиск возможности фармакологической коррекции ишемических нарушений циркуляции в микрососудистом русле кожи путём введения экзогенных лигандов периферических имидазолиновых рецепторов (IR₂).

Материалы и методы. Наркотизированным (хлорал гидрат 300 мг/кг) крысам, разделённым на 4 подгруппы (контрольная (ишемия), ишемия+метформин (50 мг/кг), ишемия+моксонидин (1 мг/кг), ишемия+C7070 (10 мг/кг)) формировали изолированный кожный лоскут на питающей ножке по методике, описанной Е.В. Кизжаевым. На 3, 7 и 10 сутки производили планиметрический подсчёт площади некроза кожного лоскута. На основе полученных данных были выведены соответствующие коэффициенты дерматопротекторной активности для исследуемых препаратов.

Результаты исследования. В результате исследования были получены следующие коэффициенты дерматопротекторной активности: C7070 69.49/62.76/81.67, моксонидин – 79.35/77.11/91.47; метформин – 82.41/90.61/92.76 на 3/7/10 сутки соответственно.

Выводы. Таким образом, агонист периферических имидазолиновых рецепторов C7070 достоверно и значимо проявляет более сильные дерматопротекторные свойства, в сравнении с агонистом центральных имидазолиновых рецепторов моксонидином и бигуанидом метформин.

Abstract

In this study, the effect of the agonist of peripheral imidazoline receptors (IR₂) C7070 on ischemic skin lesions was studied for the first time. Namely: the search for the possibility of pharmacological correction of ischemic circulation disorders in the microvascular bed of the skin by introducing exogenous ligands of peripheral imidazoline receptors (IR₂). Namely: the search for the possibility of pharmacological correction of ischemic circulation disorders in the microvascular bed of the skin by introducing exogenous ligands of peripheral imidazoline receptors (IR₂).

Materials and methods. Drug-induced (chloral hydrate 300 mg / kg) in rats divided into 4 subgroups (control (ischemia), ischemia + metformin (50 mg/kg), ischemia+moxonidine (1 mg/kg), ischemia+C7070 (10 mg/kg)) formed an isolated cutaneous incision on the feeding leg according to the method described by E. Kizhaev. On the 3rd, 7th and 10th day planimetric calculation of the area of necrosis of the skin flap was made. On the basis of the data obtained, the corresponding coefficients of dermatoprotective activity for the studied drugs were derived.

Results of the study. As a result of the study, the following coefficients of dermatoprotective activity were obtained: C7070 69.49/62.76/81.67, moxonidine 79.35/77.11/91.47; metformin - 82.41/90.61/92.76 for 3/7/10 days, respectively.

Conclusions. Thus, the agonist of peripheral imidazoline receptors C7070 significantly and significantly exhibits stronger dermatoprotective properties, in comparison with the central imidazoline receptor agonist moxonidine and biguanide metformin.

Ключевые слова: имидазолиновые рецепторы, моксилидин, C7070, метформин, дерматопротекторная активность, противоишемическая активность, сахарный диабет.

Keywords: imidazoline receptors, moxonidine, C7070, metformin, dermatoprotective activity, anti-ischemic activity, diabetes mellitus.

Введение

По оценкам ВОЗ и Международной Диабетической Ассоциации количество больных СД в мире возросло со 100 млн. в 1994 г. до 284.6 млн. в 2010 г., и по прогнозам к 2030 г. достигнет 438 млн., а число случаев смерти от сахарного диабета в этот период удвоится.

Согласно современным исследованиям, одними из гипотетических мишеней в борьбе за снижение инсулинорезистентности и снижение проявлений метаболического синдрома являются периферические имидазолиновые рецепторы II типа (IR₂).

Цель

Целью выполняемой работы стал поиск возможности фармакологической коррекции ишемических нарушений циркуляции в микрососудистом русле кожи путём введения экзогенных лигандов периферических имидазолиновых рецепторов (IR₂).

Научная новизна проведённого исследования состоит в том, что в данной работе впервые было исследовано влияние агониста периферических имидазолиновых рецепторов (IR₂) C7070 на ишемические повреждения кожи.

Имидазолиновые рецепторы локализируются как в ЦНС (в ядрах ретикулярной формации, ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга) — подтип 1, так и на периферии (например, в почках, поджелудочной железе) — подтип 2 [Ernsberg et al., 1993]. Последние найдены также на митохондриях. Описан еще один тип рецепторов, не относящихся ни к одному из упомянутых типов и локализирующихся в симпатических нервных окончаниях. Их активация приводит к снижению выработки норадреналина [Gothert et al., 1999]. II-рецепторы найдены также на мембранах тромбоцитов.

Рилменидин и моксилидин обладают высокой селективностью в отношении II-рецепторов [Naragon, 1992]. Их аффинность к II-рецепторам более чем в 100 раз превосходит сродство к α_2 -адренорецепторам. Для обоих лекарств характерен выраженный гипотензивный эффект, иногда сопровождающийся незначительным седативным действием. Гипотензивное действие агонистов имидазолиновых рецепторов и вызываемое ими снижение периферического сосудистого сопротивления связаны с их выраженной периферической симпатолитической активностью [Шик et al., 2014].

Центральные I₁-рецепторы гипоталамической области вовлечены в регуляцию уровня гликемии крови, что показано в эксперименте с селективным агонистом II-рецепторов агматинном, вызывающим снижение уровня глюкозы в крови. Аналогичным действием обладает и моксилидин. Кроме того, предполагается, что имидазолиновые рецепторы локализируются в поджелудочной железе и их активация приводит к увеличению секреции инсулина [Наххиу et al., 1999].

Имидазолиновые рецепторы локализованы и в гладких мышцах дыхательных путей. Доказательством этому служит работа Наххиу, 1999, определившего снижение тонуса гладкой мускулатуры трахео-бронхиального дерева в эксперименте у собак.

Агонисты имидазолиновых рецепторов обладают сходными фармакокинетическими характеристиками. В ряде исследований было отмечено, что даже при относительно коротком периоде полувыведения, основные эффекты препаратов агонистов имидазолиновых рецепторов сохраняются в течение суток. Большинство связывают это с накоплением препаратов в головном мозге, в первую очередь, и жиросодержащей ткани в целом [Li J.X., et al., 2017]

Как при артериальной гипертонии, так и при сахарном диабете, поражение почек имеет примерно одинаковый механизм развития. В силу этого, изучение влияния препаратов, основанных на стимуляции имидазолиновых рецепторов, на структурные и функциональные нарушения почек представляют весомый научный интерес.

Strojec K в 2001 году в своём, относительно небольшом, исследовании доказывал нефропротективный эффект моксонидина у пациентов, получавших лечение по поводу диабетассоциированной артериальной гипертензии, путём снижения уровня микроальбуминурии.

Примерно схожие данные получил и Vauduceau B. в 2000 году, изучавший влияние рилменидина на функцию почек у пациентов с артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета II типа. Так же, автор отмечает отсутствие колебаний уровня креатинина.

В свою очередь, Наенни А. проводя 6-ти месячную терапию моксонидином в дозе 0.4 мг/сут., отмечал снижение уровня микроальбуминурии, концентраций свободного тромбомодулина и ингибитора активатора плазминогена в крови.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о нефропротекторном эффекте агонистов имидазолиновых рецепторов и их нормализующем воздействии на систему эндотелиального гемостаза.

Нарушение толерантности к глюкозе, избыточная масса тела, дислипидемия, наряду с АГ, объединяются сегодня под термином «метаболический синдром».

Гиперинсулинемия патогенетически связана с формированием артериальной гипертензии — инсулин повышает активность симпатической нервной системы, увеличивая тем самым сердечный выброс и периферическое сосудистое сопротивление. Агонисты центральных имидазолиновых рецепторов, напротив, оказывают центральное симпатолитическое действие [Gasparik et al., 2015]. В свою очередь, агонисты периферических имидазолиновых рецепторов, снижают инсулинорезистентность тканей, тем самым, снижая уровень инсулинемии [Lowry et al., 2014].

В западной литературе чаще встречаются исследования агонистов центральных рецепторов [Ciobotariu et al., 2012].

Так, например, в плацебо-контролируемом исследовании [Naenni, 1999], включавшем 72 пациента с АГ и избыточной массой тела, лечение моксонидином в течение 8 недель вызывало достоверное улучшение чувствительности к инсулину. Стоит отметить, что данный эффект проявлялся исключительно в группе пациентов с предшествующим нарушением толерантности к глюкозе. В группе пациентов без нарушения углеводного обмена не было выявлено изменения чувствительности тканей организма к инсулину.

В патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД-2) основополагающая роль отводится двум патофизиологическим дефектам – инсулинорезистентности и нарушению секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Инсулинорезистентность играет существенную роль не только в патогенезе СД-2, но и метаболического синдрома, ассоциируясь со всеми его проявлениями. Инсулинорезистентность, как известно, сопровождается гиперинсулинемией, являющейся независимым фактором риска ишемической болезни сердца. [Кетинг, Калинин, 2000].

Однако история применения бигуанидов в эндокринологической практике была полна надежд и разочарований. Первые бигуаниды – фенформина и буформина применялись в середине XX века, скоро были сняты с продажи по причине развития лактаци-

доза. Метформин был синтезирован Sterne в 1957 году. В 1960 году были инициированы первые клинические исследования, которые показали, что снижение гликемии не сопровождается увеличением массы тела и риском гипогликемии. В 1980 году с помощью клямп-метода было продемонстрировано, что метформин снижает инсулинорезистентность [Мкртумян, 2013].

Фармакологическое действие метформина не ограничивается положительным влиянием на углеводный обмен [Lee et al., 2012].

Уже более 30 лет назад было обнаружено, что метформин значительно уменьшает выраженность атероматоза, вызванного скармливанием холестерина кроликам, хотя на степень гиперхолестеринемии у этих животных препарат почти не влиял [Зеленская, 2014].

Примерно у двух третей пациентов с гиперлиппротеинемией III и IV типов без СД метформин снижает уровень триглицеридов более чем на 30 %; снижение гиперхолестеринемии у них несколько менее выражено. [Duruu et al., 2000]

У больных СД 2 типа и пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) метформин достоверно улучшает показатели жирового обмена. Он умеренно снижает концентрацию триглицеридов в плазме, вероятнее всего, за счет снижения секреции липопротеинов. Метформин уменьшает печеночный синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [Мкртумян, 2013]. В некоторых исследованиях было обнаружено достоверное снижение концентрации общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), вероятно, за счет уменьшения биосинтеза липидов в кишечнике и печени [De Luca et al., 2000]. Последнее позволяет предполагать, что применение метформина могло бы предотвращать развитие жировой дистрофии печени, часто встречающейся у больных СД. [Everett, 2008]

В клинической практике эффективной терапевтической схемой также является Согласно Национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии 2001 г., группа агонистов имидазолиновых рецепторов вошла в первый ряд препаратов для лечения артериальной гипертензии в составе метаболического синдрома [Pokrovsky et al., 2017].

Современные гипогликемические препараты могут оказывать положительные плейотропные эффекты на ткани поджелудочной железы. Однако их активности недостаточно для предотвращения развития спонтанно развивающихся сахарному диабету осложнений [Ciubotariu et al., 2012].

Ввиду вышесказанного, становится очевидным преимущество агонистов периферических имидазолиновых рецепторов (IR_2), как препаратов, влияющих на раннюю выживаемость пациентов с сахарным диабетом II типа [Dovgan et al., 2017].

Материалы и методы исследования

Изучение выживаемости ишемизированного кожного лоскута на питающей ножке проводилось на 40 крысах обоего пола, разделённых на 4 группы (по 5 самцов и самок на группу):

1. Контрольная группа
2. Животные, получающие терапию препаратом Метформин (50 мг/кг)
3. Животные, получающие терапию препаратом Моксонидин (1 мкг/кг)
4. Животные, получающие терапию препаратом С7070 (10 мг/кг)

В эксперименте был использован метод, предложенный в 1986 г. Е.В. Кижяевым и соавторами в модификации П.А. Галенко-Ярошевского [Зеленская, 2014].

Всем экспериментальным животным в начале эксперимента, за 2 часа до наложения модели кожного лоскута были однократно введены препараты. Животным контроль-

ной группы вводился физиологический раствор в объемах, эквивалентных объемам вводимых препаратов.

Животных наркотизировали раствором хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг.

Эксперимент начинался с эпиляции шерстяного покрова передней брюшной стенки. Затем, при помощи стандартизованной метки и перманентного маркера наносился контур будущего кожного лоскута. Затем, по обозначенной линии осуществляли препаровку кожного лоскута и питающих его ветвей подчревных артерий таким образом, чтобы кровоснабжение лоскута осуществлялось всего лишь по 2 артериям. После перевязывали одну из питающих артерий (для унификации эксперимента и банального удобства была выбрана правая артерия). Таким образом, конечное питание кожного лоскута было основано на одном единственном сосудистом пучке. Далее полученный лоскут укладывался на место и фиксировался непрерывным обвивным швом нерассасывающимся шовным материалом.

Следующим этапом эксперимента было ежедневное пероральное введение препаратов и физ. раствора животным и регистрация площади некроза кожного лоскута с использованием метода компьютерного подсчета площади на 3-и, 7-е и 10-е сутки эксперимента.

Все различия, полученные в ходе сравнения параметров, полученных у разных групп животных, все изменения принимались статистически достоверными при $p < 0.05$.

Результаты исследования

При внутрижелудочном введении исследуемых препаратов и физиологического раствора крысам в дозировках, соответствующих средним терапевтическим дозам исследуемых лекарственных препаратов, было выявлено, что агонист периферических имидазолиновых рецепторов на основе гетероциклических аминокислот (C7070) обладает выраженной противоишемической активностью. По отношению к остальным препаратам данное утверждение верно в гораздо меньшей степени (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Степень некроза изолированного кожного лоскута на питающей ножке у крыс на фоне применения C7070, моксонидина и метформина (%).

Degree of necrosis of an isolated skin flap on the feeding stem in rats against the background of application of C7070, moxonidine and metformin (%)

Препараты и их дозировки	Площадь некроза КЛ, %		
	3 сутки	7 сутки	10 сутки
Физ. р-р (контроль)	30.98±2.84	65.76±2.64	84.55±3.23
C7070	21.59±3.19*	41.43±3.25*	68.48±2.72*
Моксонидин	24.80±2.92*	50.59±3.00*	77.04±2.73*
Метформин	25.46±2.47*	59.23±2.25*	78.32±2.91*

Примечание: * - $p < 0.05$ в сравнении с контрольной группой

Вместе с тем, можно обратить внимание, что с течением времени, разница в действии препаратов увеличивается. Так, если на 3 сутки разница между средними величинами составляла менее 5%, то к 10 суткам она увеличилась до 10%.

Следуя заданной логике, вполне логичным выглядит выведение коэффициента дерматопротекторной активности препаратов:

$$K(\text{Mean}) = M(\text{преп}) / M(\text{контр}) * 100\%.$$



А для более точного и полного описания, имеет смысл использования коэффициента, связанного не только с арифметической средней, но и учитывающего геометрические средние и медианы:

$$K(\text{Geom}) = \text{Geom (преп)} / \text{Geom (контр)} * 100\%$$

равно как и:

$$K(\text{Med}) = \text{Med (преп)} / \text{Med (контр)} * 100\%$$

Для удобства анализа полученных данных имеет смысл рассматривать усреднённый коэффициент дерматопротекторной активности:

$$K = (K(\text{Mean}) + K(\text{Geom}) + K(\text{Med})) / 3$$

При ближайшем изучении предложенных методик, становится понятно, что при увеличении дерматопротекторной активности препарата, значение коэффициента снижается.

При использовании предложенных коэффициентов можно получить следующие результаты (табл. 2):

Таким образом, становится ясным, что все исследуемые препараты, возможно, имеют эффект накопления. С течением времени, дерматопротекторная активность препаратов нарастает.

Сравнительные данные по каждому моменту измерения представлены на рис. 1, 2.

В этом свете становится очевидным, что агонисты периферических имидазолиновых рецепторов в значительно лучшей степени оказывают дерматопротекторное действие в сравнении с метформинном и моксонидином.

С одной стороны, данные различия можно объяснить влиянием С7070 на сосудистый тонус.

С другой же стороны, принимая во внимание вероятный механизм его действия, можно с уверенностью утверждать, что агонисты периферических имидазолиновых рецепторов оказывают свой дерматопротекторный эффект за счёт протекции и стимуляции митохондрий клеток кожи, что в свою очередь обеспечивает работоспособность клетки, равно как и её целостность в условиях редуцированного кровообращения.

Таблица 2
Table 2

Коэффициенты дерматопротекторной активности препаратов
Coefficients of dermatoprotective activity of preparations

Препараты и их дозировки	Время подсчёта	Коэффициент дерматопротекторной активности (усл.ед.)			
		K(Mean)	K(Geom)	K(Med)	K
С7070	3 сутки	69.69	69.26	69.52	69.49
Моксонидин		80.95	79.86	78.15	79.35
Метформин		82.18	78.15	86.92	82.41
С7070	7 сутки	63.00	63.00	62.41	62.76
Моксонидин		76.93	76.86	77.52	77.11
Метформин		90.08	90.08	91.66	90.61
С7070	10 сутки	81.00	80.99	83.03	81.67
Моксонидин		91.12	91.13	91.16	91.47
Метформин		92.63	92.64	93.00	92.76

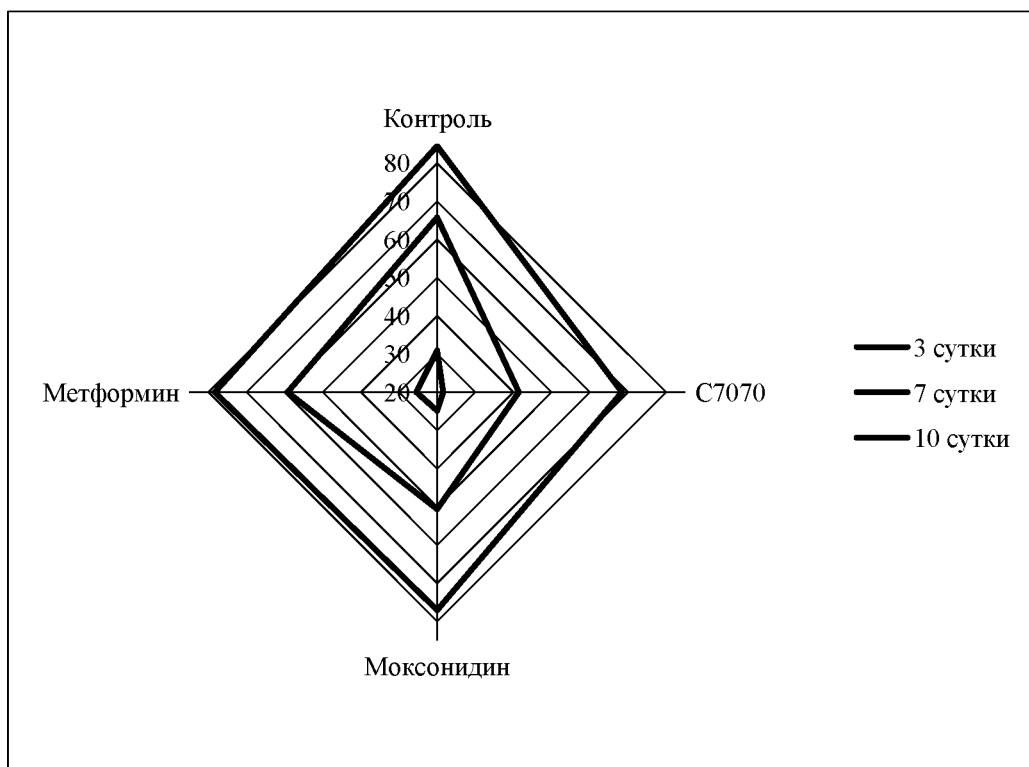


Рис. 1. Суммарные сравнительные данные динамики развития некроза ишемизированного кожного лоскута на питающей ножке (%)
 Fig. 1. Summary comparative data of the dynamics of necrosis development of the ischemic skin flap on the feeding stem (%)

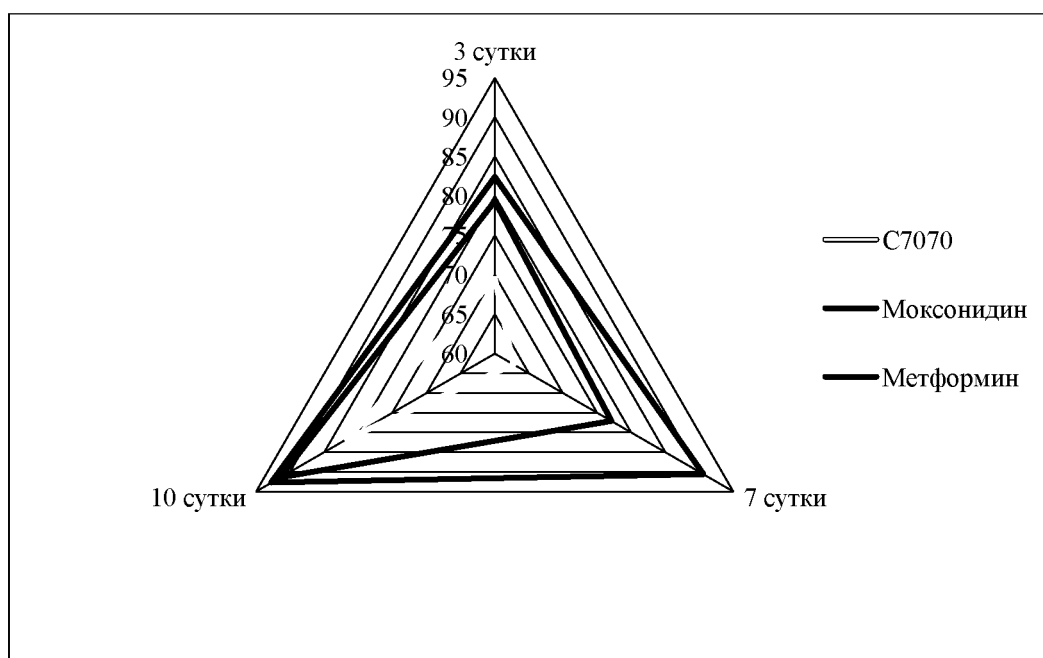


Рис. 2. Суммарные сравнительные данные динамики коэффициента дерматопротекторной активности исследуемых препаратов
 Fig. 2. Summary comparative data of the dynamics of the coefficient of dermatoprotective activity of the studied drugs

Выводы

Исходя из представленных данных можно сделать следующие выводы:

1. Метформин обладает более стабильной дерматопротекторной активностью, чем агонисты имидазолиновых рецепторов.
2. Агонисты периферических имидазолиновых рецепторов (IR_2) обладают наибольшей дерматопротекторной активностью среди изученных препаратов.
3. Дерматопротекторная активность препарата метформин снижается с течением времени.
4. Дерматопротекторная активность агонистов центральных (IR_1) и периферических (IR_2) увеличивается к 7 суткам, однако, в связи с истощением собственных резервов организма, к 10 суткам их влияние на выживаемость ишемизированного кожного лоскута снижается.

Полученные выводы могут объясняться следующими причинами:

Различия в дерматопротекторной активности препаратов обусловлены разными механизмами действия.

Одна из возможных точек приложения препарата Метформин – стимуляция внешнего и тканевого дыхания, необходимая для снижения уровня глюкозы в организме. Дерматопротекторное действие в данном случае реализуется за счёт снижения уровня клеточного дыхания и, как следствие, снижение активности клеток кожи на фоне повышения поступления глюкозы внутрь клетки [Мкртумян, 2013].

Агонисты центральных имидазолиновых рецепторов (IR_1) (в рамках данного исследования – Моксонидин) реализуют своё дерматопротекторное действие за счёт своей вазодвигательной активности. Изменение тонуса сосудов кожи приводит к раскрытию дополнительных шунтов, обеспечивающих приток крови к участкам с редуцированным кровообращением [Gasparik et al., 2015].

Агонисты периферических имидазолиновых рецепторов (IR_2) (C7070) оказывают протекторное действие на «энергетическую станцию клетки» – митохондрии. В условиях протекции механизмов самореализации клетки, выглядит логичным увеличение продолжительности активного функционирования клеток кожи в условиях ишемии. Учитывая определённую антиоксидативную активность препарата, можно предположить реализацию дерматопротекторного эффекта, в том числе, путём снижения негативного влияния «оксидативного удара», возникающего при неменеемом раскрытии сосудистых коллатералей [Li, 2017].

Снижение дерматопротекторной активности со временем у исследуемых препаратов можно объяснить присоединением бактериальных механизмов развития некроза. Вопрос дерматопротекторной активности исследуемых препаратов в условиях применения антибактериальных препаратов остаётся открытым.

Список литературы References

1. Зеленская А.В. 2014. Дерматопротекторные свойства сочетания реамберина и рексода на фоне сахарного диабета, осложненного экзогенной гиперхолестеринемией (экспериментальное исследование): дис. ... кандидата медицинских наук. – Ст. Купавна, 158.

Zelenskaya A.V. 2014. Dermatoprotekturnyye svoystva sochetaniya reamberina i reksoda na fone sakharnogo diabeta, oslozhnennogo ekzogennoy giperkholesterinemiye (eksperimentalnoye issledovaniye) [Dermatoprotective properties combination of Reamberin and Rexode on the background of diabetes mellitus complicated with exogenous hypercholesterolemia (experimental study)]: dis. ... kandidata meditsinskikh nauk. – St. Kupavna. 158. (in Russian)

2. Кетинг Е., Калинин Н. 2000. Дисперсия интервала Q-T при воздействии антрациклинов. Кардиология-2000. – М.: МОРАГ ЭКСПО. 107.



Keting E., Kalinkina N. 2000. Dispersiya intervala Q-T pri vozdeystvii antratsiklinov [The Q-T interval when exposed to anthracyclines. *Kardiologiya*-2000. M.: MORAG EKSP0. 107. (in Russian).

3. Кондратьева Л.В. 2007. Метформин – испытание временем. *PMЖ*. 2007. 27: 2098 Kondratyeva L.V. Metformin – ispytaniye vremenem [Metformin – the test of time]. *RMZh*. 27: 2098

4. Мкртумян А.М. 2013. Метформин демонстрирует новые грани и все больше укрепляет свои позиции препарата первого выбора в лечении сахарного диабета. «ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Эндокринология». 4: (35).

Mkrtyunyan A.M. 2013. Metformin demonstriruyet novyye grani i vse bolshe ukreplyayet svoi pozitsii preparata pervogo vybora v lechenii sakharnogo diabeta [Metformin shows new facets and further strengthens its position of a drug of first choice in the treatment of diabetes]. «EFFEKTIVNAYA FARMAKOTERAPIYA. Endokrinologiya». 4: (35). (in Russian)

5. Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R., Dahlöf B., Pitt B., Jamerson K., Velazquez E.J., Staikos-Byrne L., Kelly R.Y., Shi V., Chiang Y.T., Weber M.A. 2010. ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. Apr 3;375(9721) pp.1173-81. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62100-0

6. Bauduceau B., Mayaudon H., Dupuy O. 2000. Ilmenidine in hypertensive type 2 diabetic: a controlled pilot study versus captopril. *J Cardivasc Risk*; 7:57–61.

7. Ciubotariu D.I., Nechifor M. 2012. Involvement of imidazoline system in drug addiction. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. Oct-Dec;116 (4): 1118-22.

8. De Luca N., Izzo R., Fontana D., Iovino G., Argenziano L., Vecchione C., Trimarco B. 2000. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. *J Hypertens*. 18 (10): 1515-22.

9. Dovgan A.P., Urojevskaya J.S., Khavansky A.V. 2017. Possible ways of pharmacological correction of ischemic damage to the liver with the agonist of peripheral imidazoline receptors C7070. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 3 (3).

10. Dupuy O., Bauduceau B., Mayaudon H. 2000. Efficacy of rilmenidine, a selective I1 imidazoline receptor binding agent in diabetic hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 13 (6 Pt 2): 123-126.

11. Everett B.M., Glynn R.J., Danielson E., Ridker P.M. 2008. Val-MARC Investigators. Combination therapy versus monotherapy as initial treatment for stage 2 hypertension: a prespecified subgroup analysis of a community-based, randomized, open-label trial. *Clin Ther*. 30 (4): 661-72.

12. Emsberger P., Damon T.H., Graff L.M., Schäfer S.G., Christen M.O. 1993. Moxonidine, a centrally acting anti-hypertensive agent, is a selective ligand for I1-imidazoline sites. *J Pharmacol Exp Ther*. 264:172–82.

13. Gasparik V., Grenay H., Schann S., Feldman J., Fellmann L., Ehrhardt J.D., Bousquet P. 2015. Synthesis and biological evaluation of 2-aryliminopyrrolidines as selective ligands for I1 imidazoline receptors: discovery of new sympatho-inhibitory hypotensive agents with potential beneficial effects in metabolic syndrome. *J Med Chem*. Jan 22; 58 (2): 878-87. doi: 10.1021/jm501456p.

14. Gothert M., Brass M., Bonisch H., Molderings G.J. 1999. Presynaptic Imidazoline Receptors: New Developments in Characterization and Classification. *Ann NY AcadSci*. 881:99–143.

15. Haenni A., Lithell H. 1999. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens*. 17 (S3):29–35.

16. Harron D. 1992. Clinical pharmacology of imidazolines and related compounds. *Fundam Clin. Pharmacol*. 6: 41–4.

17. Haxhiu M.A., Dreshaj I.A., McFadden C.B., Erokwu B.O. 1999. Emsberger P. Moxonidine acting centrally inhibits airway reflex responses. *Ann NY Acad. Sci*. 881:372–82.

18. Ilik M.K., Kocaogullar Y., Koc O., Esen H. 2014. Beneficial effects of moxonidine on cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *Turk Neurosurg*. 24 (6):873-9. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.9371-13.5.

19. Lee I.T., Hung Y.J., Chen J.F., Wang C.Y., Lee W.J., Sheu W.H. 2012. Comparison of the efficacy and safety profiles of two fixed-dose combinations of antihypertensive agents, amlodipine/benazepril versus valsartan/hydrochlorothiazide, in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a 16-week, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin Ther*. 34 (8): 1735-50. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.06.014.

20. Li J.X. 2017. Imidazoline I2 receptors: An update. *Pharmacol Ther.* 178: 48-56. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.03.009.
21. Lowry J.A., Brown J.T. 2014. Significance of the imidazoline receptors in toxicology. *Clin Toxicol (Phila)*. 52 (5): 454-69. doi: 10.3109/15563650.2014.898770.
22. Strojek K., Grzeszczak W., Gorska J., Leschinger M.I., Ritz E. 2001. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by sympaticoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 12:602-5.
23. Pokrovsky V.M., Polishchuk L.V., Polishchuk S.V. 2017. The methodology of assessing the effectiveness of the therapy. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* 3 (2): 91-100. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-91-100