

На правах рукописи

Быченкова Марина Анатольевна

**ВЛИЯНИЕ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ТРАВЫ ПЕРВОЦВЕТА
ВЕСЕННЕГО НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград, 2019

Работа выполнена на кафедре фармации ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский
государственный медицинский университет» Минздрава России

Научный руководитель: **Иксанова Галина Розлевна**
Доцент кафедры фармации ИДПО ФГБОУ ВО
«Башкирский государственный медицинский
университет» Минздрава России,
кандидат медицинских наук

Научный консультант: **Перфилова Валентина Николаевна**
Профессор кафедры фармакологии и
биофармации ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский университет»
Минздрава России, доктор биологических наук,
доцент

Официальные оппоненты: **Мирзоян Рубен Симонович**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией фармакологии
цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ
фармакологии имени В.В. Закусова»,
заслуженный деятель науки РФ,
Покровский Михаил Владимирович
доктор медицинских наук, профессор кафедры
фармакологии и клинической фармакологии
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный
национальный исследовательский университета

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск

Защита состоится «___» октября 2019 г. в _____ часов на заседании
Диссертационного Совета Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский университет» Минздрава России (400131,
Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России по адресу: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов,
1 и на сайте www.volgmed.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор биологических наук

Любовь Ивановна Бугаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) многие годы являются лидирующей причиной смертности во всем мире и, согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), составляют 57% общей смертности в России (Л.О.Палаткина и др., 2012; В.Н. Ларина и др., 2016). В мире распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) среди взрослого населения в целом равна 2% (1–3%) и 5–9% в возрасте 65 лет и старше. В Российской Федерации в популяции I-IV функциональных классов (ФК) она составляет 7% случаев (7,9 млн человек), клинически выраженная (ХСН II-IV ФК) регистрируется у 4,5 % населения (5,1 млн человек), а терминальная ХСН (III-IV ФК) - 2,1 % случаев (2,4 млн человек) (В.П.Михин и др., 2012; Э.Б.Фролова и др., 2013; Клинические рекомендации, хроническая сердечная недостаточность, 2018; S. Ewen et al., 2016; Е.Е. J.Chahine et al., 2019). Несмотря на то, что методы диагностики и лечения ХСН постоянно совершенствуются, число таких больных заметно растет. На терапию пациентов расходуются огромные средства: от 1 до 2% бюджета здравоохранения в любой экономически развитой стране (Ю.В.Лискова и др., 2015; J.Chahine et al., 2019).

Нескрываемый интерес к ХСН и артериальной гипертензии (АГ) в нашей стране, и за рубежом обусловлен не только ростом числа больных, но и плохим прогнозом заболевания, значительным увеличением количества госпитализаций, ранней инвалидизации и смертности (М.Е.Стаценко и др., 2010; Б.Э.Фролова и др., 2013; Д.С. Митрохина и др., 2014; Ю.В.Лискова и др., 2015; Е.А.Полунина и др., 2015; J.A.Wermelt et al., 2017). Данные Фремингемского исследования убедительно показали, что наличие АГ в 2–4 раза повышает вероятность развития ХСН, острого нарушения мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца и хронической почечной недостаточности (В.А. Куликов, 2012; A.Handschin et al., 2015).

Данные американских и европейских эпидемиологических исследований однозначно свидетельствуют о том, что ХСН и АГ до сих пор остаются одними из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных состояний системы органов кровообращения (Ю.В. Лискова и др., 2015; J.Chahine et al., 2019; R. Orzechowski et al., 2019).

Общепризнанными механизмами формирования ХСН считаются нарушение сократительной (насосной) функции сердца и ремоделирование миокарда (Т.М.Мазитов и др., 2013; О.М.Драпкина и др., 2014; M.Genet et al., 2015). Также важна роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, обладающего сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, тромболитической, противовоспалительной, антиоксидантной и антипролиферативной активностью. Эндотелию принадлежит важная роль в развитии атеросклероза, ремоделировании сосудов, ангиогенезе (J.Maupoint et al., 2016; M.Zhong et al., 2016; S.Kishimoto et al., 2017).

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) - нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации и взаимодействия между эндотелием, тромбоцитами и регуляторными молекулами (E.Gkaliagkousi et al., 2015; O.Yang et al., 2015; J.M.Ter Maaten et al., 2016; A.B.Gevaert, 2017; D. Konukoglu, H. Uzun, 2017) проявляется вазоконстрикцией, активацией системы гемостаза, инициацией развития прокоагулянтных изменений при ХСН и АГ, повышенной адгезией и агрегацией тромбоцитов (Е.А.Полунина и др., 2014; J.C. Schefold et al., 2012).

Важная роль в патогенезе ХСН принадлежит также интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (Е.В. Базаева и др., 2017; Р.М.С. Mommersteeg et al., 2016; L.F. Shirazi et al., 2017). Окисление является мощным повреждающим фактором при условии избыточного образования свободных радикалов и/или нарушения антиоксидантной защиты. Патологический синтез активных форм кислорода (АФК) и последующее снижение концентрации в сосудах оксида азота (NO) выступает в качестве

общего патогенетического механизма ЭД (Ю.Н. Беленков и др., 2009; А.М. Пристром, М. Бенхамед, 2012; C.Passino et al., 2014; G.L.Xiong et al., 2015; G.A. Ribeiro-Samora et al., 2017; L.F. Shirazi et al., 2017).

Лекарственные средства для терапии ХСН и АГ даже у лиц, получающих адекватное, регулярное лечение, не всегда эффективны (В.П.Михин, Ф.Е.Хлебодаров, 2010). Поэтому поиск новых веществ для фармакологической коррекции этих заболеваний представляется необходимым в сложившейся ситуации. Перспективными в данном аспекте являются фитопрепараты. ВОЗ определяет лекарственные препараты растительного происхождения как один из важнейших источников адаптированных биологически активных соединений, которые необходимы для лечения и усиления защитных сил организма при различных заболеваниях, к тому же большая широта терапевтического действия, низкая токсичность и возможность длительного применения с малым риском возникновения побочных эффектов позволяют фитопрепаратам успешно конкурировать с синтетическими (N.H. Ahmad et al., 2010, J.C. Tilburt, T.J. Kaptchuk., 2013; Rivera et al., 2013). Известно, что они участвуют в реакциях окисления и восстановления, а также выступают в роли биологических корректоров, способных регулировать все жизненные функции и биохимические процессы в организме (D. Aekthammarat et al., 2018).

Первоцвет весенний является богатым источником поливитаминов, тритерпеновых сапонинов, органических кислот, полифенольных соединений (Г.М. Латыпова, 2015). Выявленная в ранее проведенных исследованиях эндотелио-, ангиопротекторная, антигипоксанта и антикоагулянтная активности у густого экстракта из травы первоцвета весеннего (ГЭТПВ) (*Primula veris* L.) (Д.Ф. Иванова и др., 2013; Г.М. Латыпова и др., 2014; 2015; Патент №2342942 Российская Федерация) позволяет предполагать наличие у него влияния на течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Степень разработанности проблемы

Существенный вклад в изучение этиологии, патогенеза, диагностики, профилактики и лечения АГ и ХСН внесли ведущие российские и зарубежные ученые: Ф.Т. Агеев, Ю.Н. Беленков, Л.А.Бокерия, М.Л. Гуревич, О.М. Драпкина, Л.Б.Лазебник, Л.Т.Малая, В.Ю.Мареев, Б.А.Сидоренко, С. Berry, W.L. Miller, M.Genet, S.Kovačić, S.Kishimoto, J.Maupoint, M.Zhong. В настоящее время считается, что ключевую роль в патогенезе ХСН и АГ играет эндотелиальная дисфункция (А.М. Пристром, М. Бенхамед, 2012; И.В.Плотникова и др., 2015; В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, 2016; Q.N. Dinh et al., 2014; G.L.Xiong et al., 2015; O. Yang et al., 2015; A.B. Gevaert et al., 2017; D. Konukoglu, H. Uzun, 2017; G.A. Ribeiro-Samora et al., 2017; L.F. Shirazi et al., 2017), которая вызывает сужение сосудов, гиперкоагуляцию, повышение степени агрегации тромбоцитов, что способствует тромбообразованию. Ведется активный поиск новых биологически активных веществ для лечения АГ и ХСН (А.А. Теслев и др., 2014; З.М. Ахильгова и др., 2018). Однако мало внимания уделяется перспективам использования фитопрепаратов для патогенетической терапии ХСН и АГ.

Цель исследования

Оценка влияния густого экстракта из травы первоцвета весеннего на течение экспериментальной хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Изучить гипотензивное и кардиопротекторное действие ГЭТПВ при экспериментальной стресс-индуцированной АГ и ХСН, вызванной изопроterenолом. Проанализировать зависимость фармакологических эффектов от дозы ГЭТПВ.

2. Исследовать действие ГЭТПВ на вазодилатирующую функцию эндотелия в условиях экспериментальной АГ (ЭАГ) и ХСН.

3. Изучить влияние ГЭТПВ на показатели плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза животных с ЭАГ и ХСН.

4. Оценить изменение концентрации СРБ и фактора фон Виллебранда у животных с ЭАГ и ХСН под действием ГЭТПВ.

5. Оценить изменение концентрации адреномедулина и копептина у животных с экспериментальной ХСН под действием ГЭТПВ.

6. Изучить влияние ГЭТПВ на развитие окислительного стресса и функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов крыс с экспериментальной ХСН.

Научная новизна

Впервые получены данные о гипотензивном и кардиопротекторном действии ГЭТПВ в условиях экспериментальной ХСН и АГ. Показана эффективность его влияния на инотропные резервы сердца, функцию эндотелия, показатели плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, процессы ПОЛ, активность антиоксидантных ферментов, функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов у крыс с ЭАГ и ХСН. Проведена оценка изменения концентрации биомаркеров ХСН в сыворотке крови животных под влиянием ГЭТПВ. По результатам исследования получен патент №2654706 от 22 мая 2017 г. «Средство растительного происхождения, проявляющее кардиотоническую активность при хронической сердечной недостаточности».

Теоретическая и практическая значимость работы.

Выявлены гипотензивная и кардиопротекторная активности ГЭТПВ в условия ЭАГ и ХСН. Показано, что исследуемое вещество улучшает вазодилатирующую функцию эндотелия, обладает антиагрегантными и антикоагулянтными свойствами, способностью ограничивать процессы ПОЛ, улучшать дыхательную функцию митохондрий. В совокупности, полученные данные позволяют считать исследуемый экстракт перспективным для расширенного доклинического изучения в качестве средства лечения АГ и ХСН.

Методология и методы исследования

В соответствии с поставленными задачами использованы современные информативные подходы, имеющиеся в ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Объектами исследования явились белые беспородные крысы. Изучение кардиопротекторных и гипотензивных свойств ГЭТПВ проводили согласно методическим рекомендациям по доклиническому изучению лекарственных средств (А.Н. Миронов, 2012). Были использованы соответствующие методы статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту:

1. ГЭТПВ оказывает дозозависимое гипотензивное действие при экспериментальной стресс-индуцированной АГ.

2. Исследуемый экстракт обладает кардиопротекторным действием, о чем свидетельствует сохранение функциональных резервов сердца на более высоком уровне у животных, получавших препарат, по сравнению с контрольной группой в условиях экспериментальной ХСН.

3. ГЭТПВ у крыс с ЭАГ и ХСН выраженно улучшает вазодилатирующую и антитромботическую функции эндотелия, что проявляется в увеличении кровотока в сонной артерии в ответ на введение ацетилхолина (стимулятора синтеза эндогенного оксида азота) и снижение на N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME, неселективный блокатор NO-синтазы), нормализации показателей плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза.

4. ГЭТПВ обладает антиоксидантным действием, снижает содержание продуктов ПОЛ, усиливает активность ферментов АОС, улучшает дыхательную функцию митохондрий кардиомиоцитов что, возможно, лежит в основе его эндотелио- и кардиопротекторного действия.

Реализация результатов

Результаты исследования включены в лекционный материал для студентов лечебного, педиатрического, фармацевтического факультетов, слушателей института последипломного образования врачей и провизоров на кафедрах фармакологии и

фармации ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Методические подходы доклинического фармакологического изучения ГЭТПВ используются в научно-исследовательской работе кафедр фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ, Научного центра инновационных лекарственных средств ВолгГМУ, кафедрах фармакологии и фармации ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Исследование проведено с использованием высокотехнологичного оборудования согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств», получен достаточный объем экспериментальных данных, который подвергался статистической обработке, что позволяет судить о достоверности полученных результатов. Материалы работы докладывались и обсуждались на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармацевтическое образование, современные аспекты науки и практики» (Уфа, 2016); 75-ой, 76-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» Волгоградского Государственного Медицинского Университета (Волгоград, 2017, 2018), XII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых-медиков «Молодежь – практическому здравоохранению» Тверского Государственного Медицинского университета (Тверь, 2018).

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, получен 1 патент на изобретение.

Личный вклад автора. Автором проведен анализ литературных источников по теме диссертации, выполнена экспериментальная часть работы, статистическая обработка и описание результатов исследования. При участии автора были сформулированы задачи, выводы и практические рекомендации, проведен подбор методов, разработаны протоколы экспериментов, дизайн исследования. Автор принимал участие в подготовке публикаций по основным положениям диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и списка используемой литературы, включающего 260 источников, из них 102 отечественных и 158 зарубежных авторов, приложения на 15 страницах. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 25 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава посвящена обзору отечественных и зарубежных исследований об этиологии, основных звеньях патогенеза, принципах лечения ХСН и АГ, о роли фитотерапии в терапии данных нозологий, составе и фармакологических эффектах травы первоцвета весеннего.

Вторая глава включает описание материалов и методов исследования.

Эксперименты проведены на 274 беспородных крысах (119 самках и 155 самцах) массой 290-330 г, полученных из питомника «Рапполово» РАН (Ленинградская область). Животные содержались в стандартных условиях вивария согласно правилам GLP при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.396 и 1000.4. -96). Содержание и уход за ними осуществлялся в соответствии с Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044-2014, Приказ Минздрава России от 01.04.2016 N 199н "Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики"). Экспериментальное исследование было одобрено Экспертным советом по биомедицинской этике (локальным этическим комитетом) ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (протокол № 10-2016 от 27.10.2016 г.).

Были изучены кардиоваскулярные свойства фитопрепарата из травы первоцвета весеннего ГЭТПВ *Primula officinalis* (сем. *Primulaceae*). ГЭТПВ (как лекарственная форма,

с содержанием максимального количества гидрофильных и липофильных соединений) был получен в лабораторных условиях. Приготовление его осуществляли методом дробной мацерации по методике, описанной в Государственной фармакопее (Государственная фармакопея СССР / МЗ СССР. – 11 -е изд., доп., 1987). Выделение биологически активных соединений (БАС) было проведено методами тонкослойной и колоночной хроматографии (Государственная фармакопея Российской Федерации- 13-е изд. 2015). В составе ГЭТПВ обнаружены антоцианы, тритерпеновые сапонины, флавоноиды, гликолизированные производные. Доказано, что фенольные соединения включают агликоны флавоноидов (апигенин, кверцетин, кемпферол); флавоноидные гликозиды (цинарозид, рутин, гиперозид), полиметоксилированные флавоноиды, дубильные вещества, простые фенолы, кумарины, гидроксикоричные кислоты, фенолокислоты (Г.М. Латыпова и др., 2009; 2015; A. Mueller et al., 2006; E.M. El Morchid et al., 2014; L. Apel et al., 2017). Структуру выделенных веществ определяли на базе Уфимского института химии Российской академии наук методами УФ, ЯМР ^1H -, ЯМР ^{13}C -спектроскопии, корреляционной спектроскопии ЯМР ^1H - ^{13}C HSCY, ^1H - ^{13}C HSQCED, HMBSC; хромато-масс-спектрометрии на основании физико-химических свойств, методов хроматографии, сравнением со стандартными образцами веществ. По материалам исследования подготовлен Проект фармакопейной статьи предприятия.

Изучение гипотензивного и кардиопротекторного эффекта ГЭТПВ в условиях экспериментальной ХСН и АГ проводили в трех дозах: 30 мг/кг, 60 мг/кг, 150 мг/кг, выбранных исходя из определения острой токсичности.

Моделирование экспериментальной ХСН и изучение функциональных резервов сердца

ХСН моделировали введением L-изопротеренола (Sigma-Aldrich, США) в дозе 2,5 мг/кг дважды в сутки внутривенно в течение 21 дня (I.L.Ennis, 2003, M.Shibata, 2011).

Было сформировано 6 групп крыс-самцов массой 290-330 г: 1) интактные животные (n=25), которым вводили дистиллированную воду в течение всего периода наблюдения (перорально 0,1 мл на 100 г веса) и физ. раствор в дозе 0,1 мл/100 г веса внутривенно; 2) контрольная группа: ХСН+дис.вода - животные (n=40), которым вводили изопротеренол в дозе 2,5 мг/кг и дистиллированную воду в течение всего периода наблюдения (перорально 0,1 мл на 100 г веса) -ХСН (ИЗО); 3) ХСН+ ГЭТПВ 30 мг/кг (n=30) - животные с ХСН, которым вводили ГЭТПВ в дозе 30 мг/кг; 4) ХСН+ ГЭТПВ 60 мг/кг (n=15), -животные с ХСН, которым вводили ГЭТПВ в дозе 60 мг/кг, 5) ХСН+ ГЭТПВ 150 мг/кг (n=15) - животные с ХСН, которым вводили ГЭТПВ в дозе 150 мг/кг, 6) ХСН+милдронат (n=30) -животные с ХСН, которым вводили милдронат (АО «Гриндекс», Латвия) в дозе 50 мг/кг. ГЭТПВ и милдронат вводили перорально 1 раз в сутки с первого дня эксперимента и в течение последующих 3х недель.

Изучение функциональных резервов сердца проводили с использованием нагрузки объемом - быстрого, в течение 2 сек., внутривенного введения животным физиологического раствора (0,3 мл/на 100 г массы); дозированной активации адренорецепторов сердца введением адреналина (10-7 г/мл) 0,1 мл/ 100 г массы животного, максимальной изометрической нагрузки -пережатием восходящей части дуги аорты на 30 сек. После периода стабилизации (10 мин) и записи исходных показателей животным последовательно проводились нагрузочные пробы. Перед проведением функциональных тестов осуществляли оперативную подготовку: после перевода животных на искусственную вентиляцию легких в четвертом межреберье производили торакотомию, затем перикардотомию. Через верхушку сердца в левый желудочек вводили катетер, соединенный с датчиком давления (Biopac systems, США). С помощью интерфейсного универсального модуля UIM100C полиграфа MP150 (Biopac systems, США) на базе программы AcqKnowledge 4 регистрировали скорость сокращения (+dP/dt max, мм рт.ст./с) и расслабления (-dP/dt max, мм рт.ст./с) миокарда, левожелудочковое давление (ЛЖД) (мм рт.ст.) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) (уд/мин).

Максимальную интенсивность функционирования структур (МИФС) определяли расчетным способом ($((\text{ЛЖД ср} \times \text{ЧСС ср}) / (\text{масса левого желудочка} + 1/3 \text{ межжелудочковой перегородки}))$) (мм рт.ст./мг*мин) (И.Н. Тюренков, В.Н. Перфилова, 2012).

Моделирование экспериментальной АГ и измерение АД

Было сформировано 7 групп крыс-самок массой 298-329 г: 1- интактные животные (n=21); группа 2 –стрессированные животные (ЭАГ+дис.вода) (n=21); группа 3 – стрессированные животные, получавшие ГЭТПВ в дозе 30 мг/кг (ЭАГ+ГЭТПВ 30 мг/кг) (n=7); группа 4 - стрессированные животные, получавшие ГЭТПВ в дозе 60 мг/кг (ЭАГ+ГЭТПВ 60 мг/кг) (n=21); группа 5 –стрессированные животные, получавшие ГЭТПВ в дозе 150 мг/кг (ЭАГ+ГЭТПВ 150 мг/кг) (n=7); группа 6 –стрессированные животные, получавшие препарат сравнения небиволол (ЭАГ+небилет) (Небилет, «Берлин-хеми Менарини», Германия) в дозе 0,5 мг/кг (n=21); группа 7 –стрессированные животные, получавшие препарат сравнения раунатин (ЭАГ+раунатин) (раунатин, Фарм. компания «Здоровье», Харьков, Украина) в суточной дозе 1 мг/сут (n=21). ГЭТПВ и препараты сравнения вводили внутривенно один раз в день за 10 мин до стрессирования в расчете 0,1 мл на 100 г веса животного.

Экспериментальную артериальную гипертензию моделировали стрессированием животных и заменой питьевой воды на 1,8% раствор натрия хлорида в течение 14-ти дней. Стрессирование проводили в темной комнате, которая оборудована специальной установкой, включающей лампы, электропроводящие подставки под клетки для их вибрации, звуковые колонки. Крыс помещали в изолированные клетки и подвергали воздействию стрессоров: пульсирующий свет, громкий звук и вибрация в течение 60 минут ежедневно 2 недели. Установка позволяет комбинировать одновременно несколько стрессорных раздражителей или использовать их в моно-режиме. Смена раздражителей осуществлялась по стохастической схеме, чтобы животные не смогли привыкнуть. Измерение систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) проводили до стрессирования, на 7-ой и 14-ый день эксперимента.

Измерение АД осуществляли неинвазивным методом при помощи прибора CODA (Kent Scientific Corporation, USA).

В качестве препаратов сравнения при изучении антигипертензивного действия ГЭТПВ использовали небиволол (Небилет, «Берлин-хеми Менарини», Германия) в дозе 0,5 мг/кг и раунатин (раунатин, Фарм. компания «Здоровье», Харьков, Украина) в суточной дозе 1 мг/сут. Выбор препаратов сравнения обусловлен тем, что небиволол широко используется для лечения АГ, является препаратом базовой терапии, относящимся к одному из основных пяти классов, входящих в клинические рекомендации и стандарт оказания медицинской помощи по лечению АГ (Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией, 2018, Приказ Минздрава РФ от 09.11.12 № 708н). первый из β -адреноблокаторов, вазодилатирующее действие которого связано с активацией высвобождения из эндотелия сосудов NO (A.Coats, S.Jain, 2017), учитывая то, что в настоящее время растет интерес к роли функции эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Раунатин (действующее вещество алкалоиды раувольфии) был выбран в качестве препарата сравнения исходя из того, что он тоже получен из лекарственного растения. Хотя данный препарат не входит в современные стандарты оказания медицинской помощи и клинические рекомендации, он является единственным лекарственным средством для лечения артериальной гипертензии, полученным из растительного сырья, входящем в реестр лекарственных средств (РЛС) Российской Федерации 2018 г. Ранее данный препарат широко применялся и показал свою высокую эффективность в том числе в рандомизированных контролируемых исследованиях (J.Genest et al., 1955, G.Lemieux et al., 1956; S.D. Shamon, M.I. Perez, 2016).

При изучении кардиопротекторного действия ГЭТПВ при экспериментальной ХСН препаратом сравнения был выбран милдронат (АО «Гриндекс», Латвия) в дозе 50 мг/кг.

Установлено его положительное влияние на тяжесть проявлений ХСН: препарат увеличивает сократимость миокарда, фракцию выброса и систолический объем, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает самочувствие и качество жизни больных (А.Л. Верткин и др., 2013; А.С. Сычева и др., 2019; M.D. Tsverava, 2013; M.E. Statsenko et al., 2014; M. Dambrova et al., 2016).

Дозы референтных препаратов небиволола и милдроната взяты из литературных источников (О.В. Смирнова и др., 2002; И.Н. Тюренков и др., 2011), раунатина -из инструкции по применению, где средняя суточная доза для человека 2 мг, а для крыс с учетом межвидового коэффициента $2 \cdot 0,5 = 1$ мг/сут.

Оценка вазодилатирующей функции эндотелия в условиях ЭАГ и ХСН

Вазодилатирующую функцию эндотелия определяли по изменению скорости линейного кровотока (см/сек) в сонной артерии при модификации синтеза эндогенного оксида азота (NO) внутривенным введением анализаторов – ацетилхолина (АЦХ) (0,01 мг/кг, Acros Organics, Sigma, США); нитроглицерина (0,007мг/кг, МТХ, Москва) и метилового эфира NGнитро-L-аргинина (L-NAME) - блокатора синтеза NO (10 мг/кг, Acros Organics, Sigma, США) с использованием метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии (Минимакс - Допплер- К, Санкт-Петербург) (И.Н. Тюренков и др., 2007).

Изучение параметров плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза при ЭАГ и ХСН

Степень (%) и скорость (%/мин) агрегации тромбоцитов определяли на двухканальном лазерном анализаторе (модель 220 LA) научно-производственной фирмы «Биола» (г.Москва, Россия) по методу G. B. Born в модификации З.А. Габбасова и соавт. (1989) (индуктором агрегации тромбоцитов служил аденозиндифосфат АДФ («Renal», Венгрия) в конечной концентрации 5 мкМ). Кровь для исследования получали из брюшного отдела аорты, в качестве стабилизатора использовали 3,8% раствор цитрата натрия (9:1), центрифугировали в режиме 1000 оборотов 10 минут.

Фактор Виллебранда определяли при ЭАГ на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов "Биола" (наборы "Ренам" для определения фактора Виллебранда).

Определение маркеров ЭАГ и ХСН в сыворотке крови животных.

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) при ЭАГ определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом при помощи набора реагентов СРБ-ВИТАЛ (Россия), с использованием спектрофотометра ПЭ-5400В (Россия) при длине волны 340 нм.

Маркеры ХСН (адреномедуллин и копептин) оценивали в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью ИФА-набора Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit for Adrenomedullin (Cloud-Clone Corp., США) и Kit for Copeptin (Cloud-Clone Corp., США) соответственно инструкции.

Изучение функционального состояния и оксидантно/антиоксидантной системы митохондрий кардиомиоцитов крыс с экспериментальной ХСН.

На 21 сутки у наркотизированных (хлоралгидрат, 400 мг/кг) животных забирали сердце помещали его в ледяной 0,9% раствор NaCl, тщательно отмывая от крови. После взвешивания удаляли сосуды и жировую ткань и снова промывали сердце физиологическим раствором. Затем орган измельчали ножницами в чашке Петри. Из гомогената сердца крыс с ХСН выделяли митохондрии методом дифференциального центрифугирования (I.R. Lanza et al., 2009). Окислительную и фосфорилирующую функции митохондрий изучали полярографическим методом с помощью электрода Кларка на приборе "Эксперт-001-4(01)" ("Эконикс-Эксперт", Россия). Регистрировали следующие показатели: V3 – скорость поглощения кислорода при добавлении АДФ до конечной концентрации 200 мкМ, V4 – скорость поглощения кислорода после исчерпания АДФ, ДКЧ – дыхательный контроль по Чансу находили расчетным способом как соотношение V3/V4 (M.D. Brand et al., 2011). Интенсивность процессов ПОЛ при экспериментальной ХСН изучали по концентрации первичных (диеновые конъюгаты

(ДК)) и вторичных (дикетоны, малоновый диальдегид (МДА)) продуктов в полученных из гомогенатов сердца митохондриальных фракциях.

Определение уровня диеновых конъюгатов и дикетонов производили по модифицированной методике Placer Z. (В.Н. Ушкалова и др., 1993), концентрацию малонового диальдегида (МДА) определяли по методике Стальной И.Д. (И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили, 1977). Активность каталазы оценивали по методу Королюка М.А. (М.А. Королюк и др., 1988). Суммарную активность супероксиддисмутазы определяли по степени торможения реакции окисления кверцетина (В.А. Костюк и др., 1990). Определение активности глутатионпероксидазы производили по методу Моина В.М. (1986). **Статистическая обработка**

Статистическую обработку проводили с использованием стандартных методов вариационной статистики пакета программ «Statistica 10». Данные были проверены на предмет характера распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении для множественных сравнений использовали критерий Ньюмена-Кейлса, а при распределении, отличном от нормального -тест Крускала – Уоллиса с пост-хок тестом Данна, а также непараметрический ранговый U- критерий Манна-Уитни для сравнительной оценки группы интактных животных и группы негативного контроля.

В третьей главе приведены результаты оценки гипотензивного действия ГЭТПВ в условиях стресс-индуцированной артериальной гипертензии.

Гипотензивную активность ГЭТПВ изучали в 3х дозах: 30 мг/кг, 60 мг/кг, 150 мг/кг. В дозе 60 мг/кг по исследуемому виду активности и продолжительности действия ГЭТПВ был сопоставим с препаратом сравнения небилетом, наступление эффекта происходило раньше, чем после приема эталонного препарата раунатина (Таблица 1).

Таблица 1 - Влияние ГЭТПВ на систолическое и диастолическое АД животных со стресс-индуцированной ЭАГ ($M \pm \sigma$)

Группы животных	АД, мм рт.ст.	Продолжительность ЭАГ			
		Исходные данные	7 день	14 день	21 день
Интактная (n=7)	систолическое	122,0 $\pm$ 5,9	124,2 $\pm$ 11,0 (1,8%)	120,9 $\pm$ 13,7 (-0,9%)	124,1 $\pm$ 6,1 (1,7%)
	диастолическое	87,5 $\pm$ 11,2	85,1 $\pm$ 18,6 (-2,8%)	79,3 $\pm$ 12,4 (-9,4%)	84,5 $\pm$ 7,3 (-3,5%)
ЭАГ+дис.вода (n=7)	систолическое	123,9 $\pm$ 9,9	131,0 $\pm$ 9,9 (5,7%)	142,2 $\pm$ 6,1* (14,8%)	133,8 $\pm$ 21,5 (8,0%)
	диастолическое	91,2 $\pm$ 12,1	100,8 $\pm$ 12,8 (10,5%)	104,3 $\pm$ 5,6* (14,4%)	96,3 $\pm$ 21,1 (5,7%)
ЭАГ+ГЭТПВ 30 мг/кг (n=7)	систолическое	121,9 $\pm$ 13,1	118,9 $\pm$ 11,8 (-2,5%)	111,4 $\pm$ 7,4** (-8,6%)	116,4 $\pm$ 11,2 (-4,5%)
	диастолическое	87,0 $\pm$ 10,3	80,6 $\pm$ 11,0 (-7,3%)	77,4 $\pm$ 13,6 (-11,0%)	87,1 $\pm$ 12,7 (0,1%)
ЭАГ+ГЭТПВ 60 мг/кг (n=7)	систолическое	126,5 $\pm$ 7,4	111,7 $\pm$ 21,9 (-11,7%)	113,2 $\pm$ 5,7** (-10,5%)	112,5 $\pm$ 14,5** (-11,1%)
	диастолическое	98,3 $\pm$ 6,9	83,5 $\pm$ 19,8 (-15,0%)	84,7 $\pm$ 11,3** (-13,7%)	81,1 $\pm$ 12,9** (-17,5%)
ЭАГ+ГЭТПВ 150 мг/кг (n=7)	систолическое	122,2 $\pm$ 10,4	119,6 $\pm$ 13,7 (-2,1%)	112,9 $\pm$ 8,4** (-7,6%)	131,6 $\pm$ 24,7 (7,7%)
	диастолическое	90,6 $\pm$ 12,2	84,9 $\pm$ 16,7 (-6,3%)	82,4 $\pm$ 10,2 (-9,1%)	103,4 $\pm$ 18,7 (14,1%)
ЭАГ+небилет 0,5 мг/кг (n=7)	систолическое	123,7 $\pm$ 9,7	115,2 $\pm$ 14,5 (-6,9%)	99,0 $\pm$ 39,2 (-19,9%)**	110,9 $\pm$ 7,25** (-10,3%)
	диастолическое	93,6 $\pm$ 8,5	80,9 $\pm$ 12,8 (-13,5%)	81,2 $\pm$ 29,9** (-13,2%)	75,9 $\pm$ 13,0** (-18,9%)
ЭАГ+раунатин 1 мг/сут (n=7)	систолическое	121,2 $\pm$ 8,0	118,3 $\pm$ 8,1 (-2,4%)	113,4 $\pm$ 12,5** (-6,4%)	103,6 $\pm$ 10,5** (-14,5%)
	диастолическое	91,2 $\pm$ 5,2	91,7 $\pm$ 6,1	86,4 $\pm$ 17,7**	81,8 $\pm$ 9,2

			(0,6%)	(-5,3%)	(-10,2%)
--	--	--	--------	---------	----------

Примечание: * - относительно показателей группы интактных животных при $p < 0,05$; ** - относительно показателей контрольной группы стрессированных животных $p < 0,05$

В условиях комбинированной экспериментальной артериальной гипертензии, вызванной стрессом и заменой питьевой воды на 1,8% раствор натрия хлорида, ГЭТПВ в дозе 60 мг/кг способствовал снижению АД на 7-е и 14-е сутки эксперимента по сравнению с исходными данными. По степени эффективности ГЭТПВ был сопоставим с небивололом и раунатином (Таблица 2).

Таблица 2 - Влияние ГЭТПВ на систолическое и диастолическое АД животных с экспериментальной АГ ($M \pm \sigma$)

Группы животных		Продолжительность эксперимента		
		Исходные данные САД/ДАД, мм рт.ст.	7 день САД/ДАД мм рт.ст.	14 день САД/ДАД мм рт.ст.
Интактные животные + дис. вода (n=14)		120,0 $\pm$ 7,9/ 82,0 $\pm$ 11,9	117,7 $\pm$ 9,35/ 82,9 $\pm$ 10,1 (-1,9% / +1,1%)	121,4 $\pm$ 7,2/87,9 $\pm$ 7,4 (+1,2% / +7,1%)
Животные, подвергшиеся хроническому стрессорному воздействию с заменой питьевой воды на 1,8% раствор NaCl	+дис.вода (n=14)	117,4 $\pm$ 11,4/ 85,5 $\pm$ 9,7	139,4 $\pm$ 14,4*/103,9 $\pm$ 11,5* (+18,7% / +21,5%)	142,9 $\pm$ 13,1*/106,5 $\pm$ 10,3* (+21,7% / +24,6%)
	+ГЭТПВ 60 мг/кг (n=14)	127,6 $\pm$ 11,5/91,4 $\pm$ 13,4	117,7 $\pm$ 16,2 [#] /82,8 $\pm$ 15,0 [#] (-7,7% / -9,4%)	110,2 $\pm$ 15,8 [#] / 8,7 $\pm$ 14,6 [#] (-13,6% / -13,9%)
	+небилет 0,5 мг/кг (n=14)	128,0 $\pm$ 10,7 / 96,0 $\pm$ 12,2	113,2 $\pm$ 11,2 [#] /81,3 $\pm$ 12,3 [#] (-11,6% / -15,3%)	111,9 $\pm$ 10,4 [#] /81,6 $\pm$ 11,4 [#] (-12,6% / -15,0%)
	+раунатин 1 мг/сут (n=14)	123,1 $\pm$ 13,2 / 91,2 $\pm$ 9,4	105,6 $\pm$ 17,0 [#] /74,4 $\pm$ 14,6 [#] (-14,2% / -18,4%)	113,4 $\pm$ 12,5 [#] /77,5 $\pm$ 9,5 [#] (-7,9% / -15,0%)

Примечание: * - относительно показателей группы интактных животных при $p < 0,05$; # - относительно показателей контрольной группы животных, подвергшихся хроническому стрессорному воздействию и замене питьевой воды на 1,8% раствор NaCl при $p < 0,05$; в скобках прирост показателя в %

В настоящее время эндотелиальную дисфункцию (ЭД) рассматривают как основной механизм формирования АГ и ее осложнений (D. Aekthamarat et al., 2018). В этой связи, было изучено влияние ГЭТПВ на функцию эндотелия крыс в условиях ЭАГ. У крыс, которым вводили ацетилхолин и L-NAME, стимулируемая и базальная продукция NO не отличалась от таковой интактных животных, тогда как у самок негативного контроля отмечалось ее выраженное уменьшение. При введении нитроглицерина повышение кровотока происходило у всех групп животных без статистически значимых различий (Таблица 3).

Таблица 3 - Влияние ГЭТПВ на кровоток в сонной артерии крыс с ЭАГ при введении модификаторов синтеза оксида азота ($M \pm \sigma$)

Анализаторы Группы животных	Линейная скорость кровотока в сонной артерии, см/сек					
	Исход	Ацетилхолин, 0,01 мг/кг	Исход	L-NAME, 10 мг/кг	Исход	Нитроглицерин, 0,007 мг/кг
Интактная + дис. вода (n=7)	10,8 $\pm$ 1,1	16,0 $\pm$ 1,9 (48,1%)	12,2 $\pm$ 1,1	7,4 $\pm$ 0,7 (-39,0%)	11,6 $\pm$ 0,6	16,2 $\pm$ 0,7 (39,6%)
ЭАГ+дис. вода (n=7)	10,5 $\pm$ 1,6	13,4 $\pm$ 2,3* (27,6%)	10,1 $\pm$ 1,6	7,7 $\pm$ 1,1* (-23,7%)	10,4 $\pm$ 1,8	14,6 $\pm$ 2,6 (40,4%)
ЭАГ+ГЭТПВ 60 мг/кг (n=7)	11,1 $\pm$ 1,0	16,5 $\pm$ 1,5 ^{s@#} (48,6%)	11,8 $\pm$ 2,5	7,5 $\pm$ 1,8 ^s (-36,4%)	11,2 $\pm$ 1,1	15,8 $\pm$ 1,4 (41,1%)
ЭАГ+небилет 0,5 мг/кг (n=7)	11,8 $\pm$ 3,1	16,7 $\pm$ 4,1 ^s (41,5%)	12,6 $\pm$ 1,9	7,8 $\pm$ 0,9 ^s (-38,1%)	11,5 $\pm$ 2,3	16,5 $\pm$ 3,4 (43,5%)
ЭАГ+раунатин 1 мг/сут (n=7)	11,3 $\pm$ 1,4	15,8 $\pm$ 1,9 ^s (39,8%)	12,7 $\pm$ 1,5	8,4 $\pm$ 1,0 ^s (-33,9%)	11,5 $\pm$ 1,5	16,1 $\pm$ 2,1 (40,0%)

Примечание: * - относительно показателей группы интактных животных при $p < 0,05$; \$ - относительно показателей контрольной группы животных с ЭАГ + дис. вода при $p < 0,05$; @ - относительно показателей группы животных с ЭАГ+небилет при $p < 0,05$; # - относительно показателей группы животных с ЭАГ+раунатин при $p < 0,05$; в скобках прирост показателя в %

При АГ меняются число тромбоцитов, выработка антикоагулянтов, что в сочетании с замедлением кровотока и изменениями сосудистой стенки создает предпосылки для тромбоза (Н.Х. Резяпова и др., 2010). В этой связи, было исследовано влияние ГЭТПВ на агрегацию тромбоцитов и коагуляционные свойства плазмы крови.

У животных с ЭАГ наблюдался сдвиг показателей плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза в сторону гиперкоагуляции, о чем свидетельствовало повышение скорости и степени агрегации тромбоцитов, а также снижение АЧТВ, ПТВ и увеличение уровня фибриногена по сравнению с показателями у интактных животных (Таблица 4).

Таблица 4. Влияние ГЭТПВ на показатели гемостаза животных с ЭАГ ($M \pm \sigma$)

Группы животных	Исследуемый показатель				
	Степень агрегации тромбоцитов, %	Скорость агрегации тромбоцитов, %/мин	АЧТВ, с	Протромбиновое время, с	Фибриноген, г/л
Интактная+ дис. вода (n=7)	18,0 $\pm$ 3,3	17,7 $\pm$ 4,2	24,1 $\pm$ 4,7	26,3 $\pm$ 3,5	2,5 $\pm$ 0,1
ЭАГ+дис. вода (n=7)	24,2 $\pm$ 4,1 (34,5%)*	24,1 $\pm$ 5,4 (36,6%)*	17,6 $\pm$ 3,7* (-27%)	21,1 $\pm$ 2,4* (-19,8%)	3,2 $\pm$ 0,8* (28%)
ЭАГ+ГЭТПВ, 60 мг/кг (n=7)	18,5 $\pm$ 0,6 (-23,7%)*	17,5 $\pm$ 2,8 (-27,3%)*	20,7 $\pm$ 3,6 (17,6%)	22,2 $\pm$ 4,1 (5,2%)	2,9 $\pm$ 0,6 (-9,4%)
ЭАГ+небилет, 0,5 мг/кг (n=7)	18,1 $\pm$ 4,3 (-25,2%)*	19,6 $\pm$ 3,6 (-19,0%)*	22,1 $\pm$ 5,2 (25,6%)	25,2 $\pm$ 5,5 (19,4%)	2,6 $\pm$ 0,3 (-18,6%)
ЭАГ+раунатин, 1 мг/сут (n=7)	18,9 $\pm$ 5,2 (-22,1%)*	20,5 $\pm$ 4,9 (-15,0%)	25,7 $\pm$ 6,2* (46%)	24,9 $\pm$ 4,6 (18%)	2,8 $\pm$ 0,4 (-12,5%)

Примечание: * - относительно показателей группы интактных животных при $p < 0,05$; # - относительно показателей контрольной группы животных с ЭАГ+ дис.вода при $p < 0,05$; в скобках прирост показателя в %

Повышенный уровень в крови фВ, по мнению ряда авторов, отражает нарушение функции эндотелия, представляет собой независимый модифицируемый фактор риска ССЗ и достоверно коррелирует с тяжестью АГ (Н.Х. Резяпова и др., 2010; М.Х. Апостолова и др., 2018). Концентрация фВ у животных с ЭАГ была почти в 2 раза выше, чем у интактных. У крыс с ЭАГ, которым вводили ГЭТПВ, показатель был на 54% ниже, чем в контрольной группе, небилет практически не влиял, а раунатин способствовал уменьшению концентрации фВ сопоставимо с ГЭТПВ (Таблица 5).

В мировой литературе накоплен огромный материал на основании которого можно судить о неблагоприятной прогностической роли СРБ в отношении развития и течения сердечно-сосудистой патологии. Признана роль латентного воспалительного процесса в патологии сосудов, маркером которого является СРБ (Н.В. Вострикова и др., 2009; U. Wenzel et al., 2015). В эксперименте выявлено, что уровень СРБ у животных контрольной группы с ЭАГ был выше, чем у интактных. ГЭТПВ не влиял на этот показатель, а у крыс, которым вводили небилет и раунатин концентрация СРБ была статистически значимо выше, чем в контрольной группе (Таблица 5).

Таблица 5. Изменение уровня СРБ и фактора Виллебранда у животных с ЭАГ ($M \pm \sigma$)

Группы Показатель	Интактная + дис. вода (n=7)	ЭАГ+дис. вода (n=7)	ЭАГ+ГЭТПВ 60 мг/кг (n=7)	ЭАГ+небилет 0,5 мг/кг (n=7)	ЭАГ+раунатин 1 мг/сут (n=7)
СРБ, мг/л	8,9 $\pm$ 1,1	13,6 $\pm$ 1,7* (52,8%)	13,9 $\pm$ 1,6 (2,2%)	20,4 $\pm$ 3,5\$ (50%)	18,0 $\pm$ 3,0\$ (32,3%)
Фактор фон Виллебранда, %	92,3 $\pm$ 8,8	181,3 $\pm$ 19,1* (96,4%)	83,3 $\pm$ 12,9\$# (-54%)	176,2 $\pm$ 13,4 (-2,8%)	89,3 $\pm$ 7,1\$ (-50,7%)

Примечание: * - относительно показателей группы интактных животных при $p < 0,05$;
\$ - относительно показателей контрольной группы животных с ЭАГ+дис. вода при $p < 0,05$; # - относительно показателей группы животных с ЭАГ+небилет при $p < 0,05$;

В четвертой главе изучено кардиопротекторное действие ГЭТПВ в условиях экспериментальной ХСН.

Проведена оценка зависимости кардиопротекторного действия ГЭТПВ от дозы при экспериментальной ХСН, выявлена наиболее эффективная доза ГЭТПВ -30 мг/кг.

После моделирования изопротереноловой сердечной недостаточности в течение 21 дня у животных значительно снижаются ино- и хронотропные резервы сердца, о чем можно судить по более низкому по сравнению с интактной группой приросту скоростей сокращения и расслабления миокарда, ЛЖД и ЧСС при проведении функциональных тестов- нагрузки объемом, пробы на адренореактивность, и максимальной изометрической нагрузки, а также по более низким значениям МИФС.

При пероральном введении ГЭТПВ в дозе 30 мг/кг оказывает кардиопротекторное действие, сопоставимое с препаратом сравнения милдронатом и по некоторым показателями превосходящее его, о чем можно судить по высокому приросту скоростей сокращения и расслабления миокарда, ЛЖД, МИФС. Данные представлены в Таблицах 6, 7, 8, 9.

Таблица 6 - Влияние исследуемых веществ на МИФС у животных с экспериментальной ХСН ($M \pm m$)

Группы животных	МИФС, в скобках прирост показателя в %		
	исход	5 сек	30 сек
Интакт (n=10)	63,9 $\pm$ 4,6	191,2 $\pm$ 13,9 (204,9 $\pm$ 20,1)	122,2 $\pm$ 11,3 (84,1 $\pm$ 9,9)
ХСН+дис. вода (n=15)	34,5 $\pm$ 3,5	82,4 $\pm$ 8,6 (139,4 $\pm$ 12,4)*	44,9 $\pm$ 3,7 (34,7 $\pm$ 10,6)*
ХСН+ГЭТПВ 30 мг/кг (n=14)	66,3 $\pm$ 19,0	168,3 $\pm$ 46,3 (159,9 $\pm$ 15,4)	115,5 $\pm$ 32,9 (74,8 $\pm$ 13,2)**
ХСН+ГЭТПВ 60 мг/кг (n=9)	32,6 $\pm$ 3,1	96,1 $\pm$ 9,4 (199,8 $\pm$ 21,8)**	62,4 $\pm$ 5,7 (103,5 $\pm$ 31,4)**
ХСН+ГЭТПВ 150 мг/кг (n=7)	33,0 $\pm$ 3,6	90,2 $\pm$ 5,1 (186,2 $\pm$ 21,3)	47,8 $\pm$ 6,6 (63,0 $\pm$ 35,8)
ХСН+милдронат 50 мг/кг (n=9)	29,1 $\pm$ 2,8	95,6 $\pm$ 5,7 (234,0 $\pm$ 30,5)**	58,0 $\pm$ 4,7 (102,4 $\pm$ 18,7)**

Примечание: * - относительно показателей группы интактных животных при $p < 0,05$; ** - относительно показателей контрольной группы животных с изопротереноловой ХСН при $p < 0,05$

Таблица 7 - Влияние исследуемых веществ на показатели сократимости миокарда, ЛЖД и ЧСС животных с экспериментальной ХСН при нагрузке объемом ($M \pm m$)

Группы животных	Нагрузка объемом, в скобках прирост показателя в %							
	+dP/dt max, мм рт.ст./с		-dP/dt max, мм рт.ст./с		ЛЖД, мм рт. ст.		ЧСС, уд/мин	
	исход	10 с	исход	10 с	исход	10 с	исход	10 с
Интактная группа (n=10)	5878,5±637,2	8313,8±872,4 (45,8±15,1)	-4506,0±616,7	-5868,3±625,0 (36,3±10,0)	113,6±9	128,5±6,3 (15,5±5,0)	301,4±26,9	416,6±13,3 (46,8±14,6)
ХСН+дис. вода (n=15)	5242,9±785,0	5673,1±869,5 (9,4±4,4)*	-3525,8±665,1	-3945,7±601,3 (15,9±5,9)	97,3±8,9	100,5±9,0 (3,8±2,7)*	260,2±21,6	298,3±25,7 (17,4±11,3)
ХСН +ГЭТПВ 30 мг/кг (n=14)	3937,2±718,7	5458,7±949,5 (37,6±10,9)**	-2878,2±671,3	-3692,2±711,3 (32,8±10,3)	94,9±10,9	103,6±10,5 (11,3±3,2)	221,1±30,3	282,6±32,4 (35,4±5,4)**
ХСН +ГЭТПВ 60 мг/кг (n=9)	5630,9±612,1	7874,4±597,4 (44,84±7,8)**	-4167,8±394,2	-5466,1±386,0 (37,0±13,5)	109,3±6,5	119,2±5,4 (10,9±6,9)	204,9±40,5	290,9±31,0 (70,0±25,2)
ХСН +ГЭТПВ 150 мг/кг (n=7)	4299,49±673,6	6552,54±1005,9 (49,5±12,9)**	-3191,3±431,5	-4650,9±639,3 (42,2±6,6)	86,9±7,1	104,9±8,1 (21,8±5,9)**	226,2±36,5	292,6±27,6 (54,4±32,2)
ХСН +милдронат 50 мг/кг (n=9)	3258,6± 234,2	5079,5±508,2 (58,8±16,9)**	-2467,2±271,0	-3379,2±410,3 (41,5±17,4)**	93,2±5,2	103,2±6,8 (10,6±3,9)	186,4±35,3	275,7±33,1 (69,6±23,2)**

Примечание: * - относительно показателей группы интактных животных при $p < 0,05$;

** - относительно показателей контрольной группы животных с изопроterenоловой ХСН при $p < 0,05$

Таблица 8 - Влияние исследуемых веществ на показатели сократимости миокарда, ЛЖД и ЧСС животных с экспериментальной ХСН при нагрузке адреналином ($M \pm m$)

Группы животных	Проба на адренореактивность, в скобках прирост показателя в %							
	+dP/dt max мм рт. ст./с		-dP/dt max мм рт. ст./с		ЛЖД, мм рт. ст.		ЧСС, уд/мин	
	исход	10 с	исход	10 с	исход	10 с	исход	10 с
Интактная группа (n=10)	5086,7±628,8	12654,0±974,5 (144,1±27,3)	-3380,4±375,6	-8973,5±650,2 (180,4±24,8)	114,9±8,8	197,4±10,2 (79,2±17,1)	358,9±24,2	548,0±21,9 (58,3±13,1)
ХСН+дис. вода (n=15)	4912,9±709,7	6229,7±801,6 (31,4±8,4)*	-3484,7±647,1	-5040,3±716,3 (64,0±23,3)*	94,4±8,7	142±11,6 (55,0±13)	261,0±19,0	489,5±39,2 (92,5±18,5)
ХСН + ГЭТПВ 30 мг/кг (n=14)	3963,4±781,3	9 324,9 ±905,3 (160,5±38,4)**	-3517,0±762,3	-6690,3±1221,4 (129,1±63,3)**	91,3±12,4	136,7±15,9 (57,2±16,6)	263,6±29,4	501,8±26,1 (104,7±21,1)
ХСН +ГЭТПВ 60 мг/кг (n=9)	5871,7±712,2	9147,0±913,0 (59,3±7,6)	-4408,5±331,2	-6212,5±643,3 (42,3±13,9)	110,7±5,4	149,7±14,7 (34,7±11,0)	199,3±20,7	469,9±30,2 (149,1±25,7)
ХСН +ГЭТПВ 150 мг/кг (n=7)	4959,3±675,2	8098,0±534,7 (79,2±18,5)**	-3656,89±556,2	-6164,6±890,0 (76,7±12,5)	101,8±11,4	149,8±12,2 (51,9±8,6)	237,3±39,4	495,7±61,7 (126±31,3)
ХСН +милдронат 50 мг/кг (n=9)	3320,6±569,7	6453,1±848,5 (76,4±15,0)**	-2296,8±475,1	-4637,9±800,0 (127,5±28,1)**	89,1±7,5	145,6±10,1 (66,2±11,2)	222,5±31,5	517,4±17,9 (165,3±34,2)**

Примечание: * - относительно показателей группы интактных животных при $p < 0,05$;

** - относительно показателей контрольной группы животных с изопроterenоловой ХСН при $p < 0,05$

Таблица 9 - Влияние исследуемых веществ на показатели сократимости миокарда, ЛЖД и ЧСС животных с экспериментальной ХСН при максимальной изометрической нагрузке ($M \pm m$)

Группы животных	Максимальная изометрическая нагрузка, в скобках прирост показателя в %											
	+dP/dt max мм рт. ст./с			-dP/dt max мм рт. ст./с			ЛЖД, мм рт. ст.			ЧСС, уд/мин		
	исход	5 с	30 с	исход	5с	30 с	Исход	5 с	30 с	исход	5с	30 с
Интактная группа (n=10)	6089,6±925,6	11720,7±1234,4 (115,0±25,4)	6212,1±964,7 (22,9±8,7)	-4367,2±686,5	-6871±924,4 (126,2±20,8)	-3846,8±385,6 (36,6±6,2)	99,8±4,3	209,5±7,0 (112,4±11,3)	162,3±5,8 (63,4±4,2)	315,7±27,1	449,8±27,4 (43,9±7,0)	352,9±31,7 (18,0±15,6)
ХСН+дис. вода (n=15)	3928,6±618,9	5441,5±730,5 (43,8±12,9)*	3034,3±431,8 (-16,6±10,8)*	-2920,3±437,8	-3418,7±412,1 (17,3±7,5)*	-2381,7±398,9 (-13,1±9,5)*	86,0±5,9	140,6±9,4 (66,4 ±10,7)*	98,0±6,6 (17,0±9,7)*	310,7±27,1	549,8±27,4 (50,5±16,1)	619,6±379,9 (78,2±83,2)
ХСН+ГЭПТВ 30 мг/кг (n=14)	3348,7±784,4	5789,7±1155,4 (102,8±24,3)**	3596,8±802,2 (17,4±5,4)**	-2583,8±668,1	-3535,5±725,7 (48,7±11,4)	-2666,1±550,8 (19,8±7,3)	102,7±7,0	178,8±1,8 (76,1±8,5)	156,5±9,0 (53,9±5,3)**	334,7±30,9	483,1±24,2 (50,7±12,4)	375,9±33,5 (15,5±10,6)
ХСН+ГЭПТВ 60 мг/кг (n=9)	5394,6±575,9	8195,3±711,1 (54,8±5,70)	6247,4±818,1 (14,6±6,4)	-3772,8±456,4	-6073,9±494,4 (76,5±26,6)	-4014,4±280,1 (16,9±15,4)	98,3±5,0	179±6,3 (84,5±9,2)	144,1±9,9 (46,3±5,7)**	301,9±28,5	477,3±30,3 (67,4±19,6)	387,5±22,6 (36,9±17,4)
ХСН+ГЭПТВ 150 мг/кг (n=7)	3860,9±745,1	5772,2±962,3 (68,0±20,9)	4090,2±600,4 (20,2±11,9)	-2648,1±441,2	-4211,4±690,9 (88,3±34,8)	-3216,6±435,5 (41,7±19,8)	101,9±4,7	163,4±4,9 (58,2±8,2)	117,1±6,4 (16,4±7,7)	271,9±27,6	460,6±21,7 (79±15,4)	338,8±40,8 (31,7±21,4)
ХСН+милдронат 50 мг/кг (n=9)	3000,2±337,3	5117,5±561,1 (69,1±10,5)	3796,4±466,6 (27,2±9,4)**	-2216,2±182,4	-3946,9±409 (83,6±23,3)**	-3123±376,5 (41,4±17,4)**	86,3±5,1	168,4±4,6 (99,9±12,4)*	125,5±8,2 (47,0±9,2)**	308,4±35,6	482,9±21,9 (78,5±27,9)	397,6±18,5 (43,5±19,4)

Примечание: * - относительно показателей группы интактных животных при $p < 0,05$;

** - относительно показателей контрольной группы животных с изопроterenоловой ХСН при $p < 0,05$

Одним из основных аспектов в патогенезе ХСН является эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая определяет выраженность клинических симптомов у больных (Е.А. Полунина, 2018; A.B. Gevaert, 2018; S.J. Shah, 2018).

В связи с этим, было изучено действие ГЭТПВ на вазодилатирующую функцию эндотелия в условиях экспериментальной ХСН. Выявлено, что в интактной группе животных ацетилхолин способствовал увеличению скорости кровотока в сонной артерии, а неселективный ингибитор NO- синтаз L-NAME снижал этот показатель по сравнению с исходными данными (Таблица 10).

Таблица 10- Влияние ГЭТПВ на скорость кровотока в сонной артерии при введении анализаторов ($M \pm \sigma$)

Анализаторы Группы животных	Линейная скорость кровотока в сонной артерии, см/сек					
	Исход	Ацетилхолин 0,01 мг/кг	Исход	Нитроглицерин 0,007 мг/кг	Исход	L-NAME 10 мг/кг
Интактная (n=7)	11,5±1,4	16,7±12,2 (45,2%)	11,6±1,3	16,4±1,6 (41,7%)	11,8±1,2	6,3±0,8 (-46,8%)
ХСН+физ. р-р (n=8)	10,8±1,0	13,1±2,4* (21,2%)	10,0±1,0	14,2±1,6 (41,7%)	11,2±1,5	8,1±1,1* (-27,5%)
ХСН+ГЭТПВ 30 мг/кг (n=7)	11,5±0,9	16,5±3,3** (43,4%)	11,5±1,0	16,4±1,6 (41,9%)	12,1±1,3	7,2±0,9** (-40,4%)
ХСН+милдронат 50 мг/кг (n=7)	11,3±0,9	16,2±1,4** (43,8%)	11,6±0,8	16,5±1,3 (41,7%)	11,8±0,8	7,2±0,6** (-39,5%)

Примечание: * - относительно показателей группы интактных животных при $p < 0,05$;

** - относительно показателей контрольной группы животных с ХСН при $p < 0,05$, в скобках прирост показателя в %

В группе животных с ХСН ацетилхолин повышал скорость кровотока, а L-NAME уменьшал по сравнению с исходными данными, что было существенно ниже, чем у интактных крыс. У крыс, получавших ГЭТПВ и милдронат, реакция на ацетилхолин и L-NAME была более выражена, чем у животных контрольной группы: кровоток в первом случае повышался, во втором-снижался.

Доказано, что маркерами эндотелиальной дисфункции являются снижение не только эндотелийзависимой вазодилатации сосудов, но и изменение содержания в крови таких регуляторных пептидов как фактор Виллебранда, фибриноген (У.К. Камилова, 2014; S. Kishimoto, 2017; L.R. Meirelles, 2011; C. Passino, 2015; G.A. Ribeiro-Samora, 2017; G.L. Xiong, 2015), а также активация системы гемостаза. При этом происходит инициация развития прокоагулянтных изменений при ХСН; повышается адгезия и агрегация тромбоцитов (Е.А. Полунина, 2014; J.C. Schefold et al., 2012). Было изучено влияние на показатели в системе гемостаза и антиагрегантная активность ГЭТПВ.

У животных с ХСН, которым вводили ГЭТПВ и милдронат, скорость и степень агрегации были достоверно ниже в сравнении с контрольной группой) (Рисунок 1).

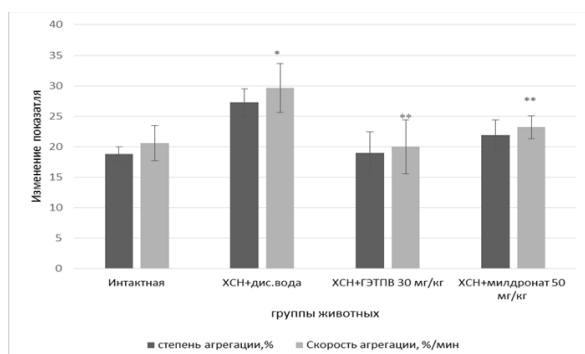


Рисунок 1 - Влияние ГЭТПВ на степень (%) и скорость (%/мин) агрегации тромбоцитов в условиях экспериментальной ХСН ($M \pm \sigma$).

Примечание: * - относительно показателей группы интактных животных; ** - относительно показателей контрольной группы животных с ХСН при $p < 0,05$.

Выявлено, что уровень фВ был выше у животных с ХСН контрольной группы по сравнению с интактными. У самок с ХСН, получавших ГЭТПВ и милдронат, показатель был ниже по отношению к контрольной группе крыс с ХСН, при этом ГЭТПВ превосходил по эффективности препарат сравнения (Рисунок 2).

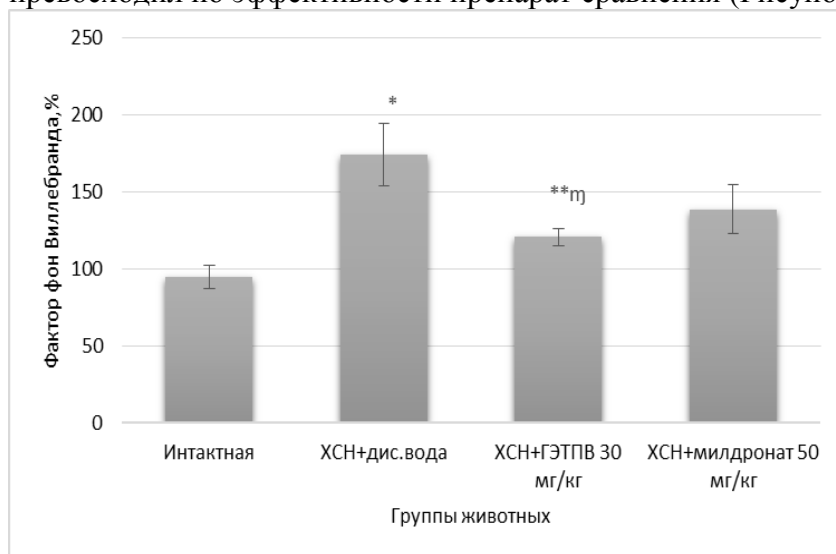


Рисунок 2 - Влияние ГЭТПВ и милдроната на уровень фактора Виллебранта при экспериментальной ХСН ($M \pm \sigma$).

Примечание: * - относительно показателей группы интактных животных; ** - контрольной группы животных с ХСН; η - группы животных с ХСН+милдронат, $p < 0,05$.

У животных контрольной группы уровни маркеров ХСН адреномедуллина и копептина были достоверно выше таковых контрольной группы. У крыс с ХСН, получавших ГЭТПВ и милдронат, показатели были существенно ниже значений контрольной группы животных и сопоставимы между собой (Рисунок 3).

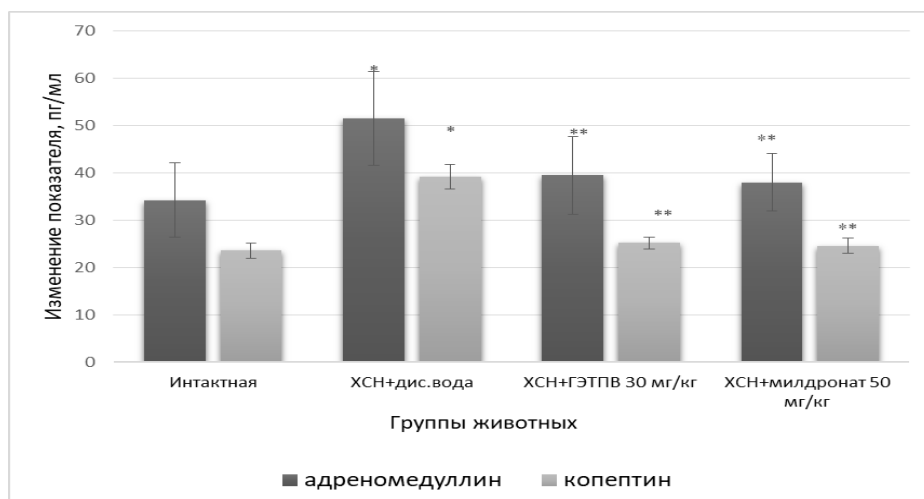


Рисунок 3 - Влияние ГЭТПВ и милдроната на уровень адреномедуллина и копептина у животных с экспериментальной ХСН ($M \pm \sigma$).

Примечание: * - относительно интактных животных; ** - относительно контрольной группы животных с ХСН; $p < 0,05$.

Доказано, что важная роль в патогенезе ХСН принадлежит иммунновоспалительным реакциям с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, интенсификацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижением активности ферментов антиоксидантной защиты, нарушением функционирования митохондрий (Ю.Н. Беленков, 2009; А.М. Пристром, 2012). В связи с этим, изучено влияние ГЭТПВ на развитие оксидативного стресса и функциональное состояние митохондрий клеток сердца в условиях экспериментальной ХСН.

Выявлено, что скорость потребления кислорода в метаболическом состоянии V_3 по Чансу у животных с ХСН по сравнению с интактными животными статистически значимо снижалась при использовании малата (субстрата окисления I комплекса ЦПЭ), сукцината (субстрата II комплекса ЦПЭ) и при их одновременном применении (Рисунок 4).

В митохондриях сердца животных, получавших ГЭТПВ и милдронат, V_3 была выше для I и II комплексов дыхательной цепи по сравнению с животными контрольной группы (Рисунок 4).

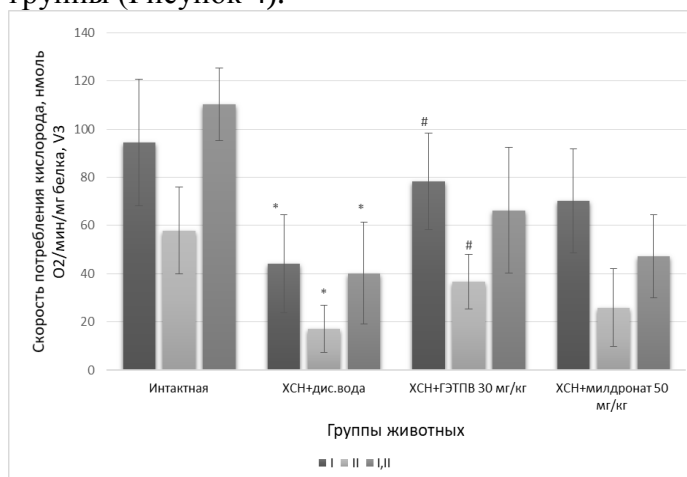


Рисунок 4 - Влияние ГЭТПВ на скорость потребления кислорода в метаболическом состоянии V_3 митохондриями сердца крыс при экспериментальной хронической сердечной недостаточности.

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой, U-критерий Манна-Уитни; # – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна для множественных сравнений. I, II – первый и второй комплексы дыхательной цепи митохондрий кардиомиоцитов.

Нестимулированная скорость потребления кислорода (V_4) в митохондриях крыс интактной группы и крыс с ХСН, как для I так и для II комплекса существенно не отличалась. У животных, получавших ГЭТПВ была сопоставима с группой контроля. Милдронат способствовал снижению этого показателя для двух комплексов, но статистически достоверных различий выявлено не было (Рисунок 5). Скорость дыхания после истощения АДФ (V_4 по Чансу) статистически значимо не отличалась в группе контроля и в группе животных с ХСН, получавших ГЭТПВ (Рисунок 5).

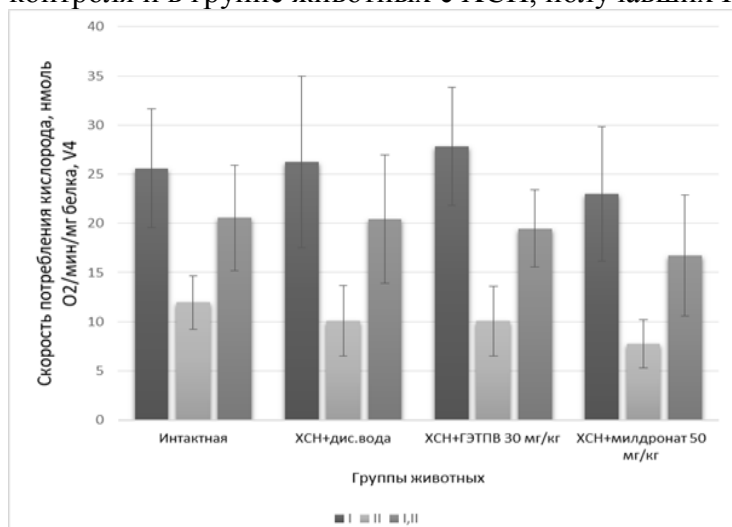
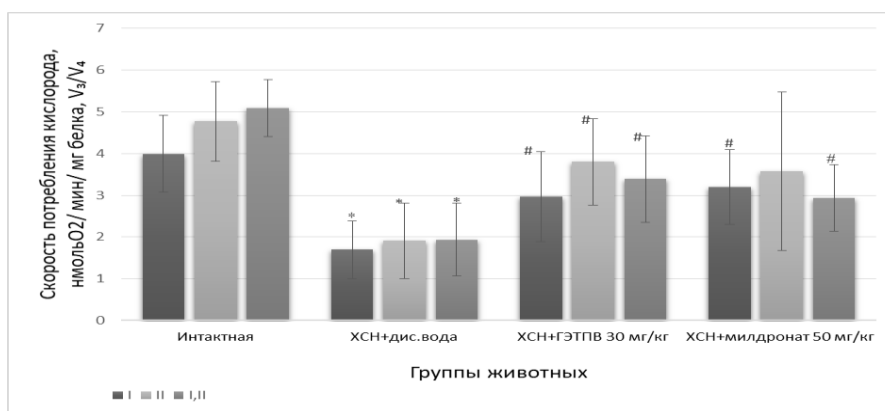


Рисунок 5 - Влияние ГЭТПВ на скорость потребления кислорода в метаболическом состоянии V_4 митохондриями сердца крыс при экспериментальной хронической сердечной недостаточности.

В контрольной группе животных коэффициент дыхательного контроля был достоверно ниже для I, II комплекса и при их одновременной работе по сравнению с интактными животными (Рисунок 6).

Коэффициент дыхательного контроля у крыс, которым вводили ГЭТПВ и милдронат, для I и II комплекса был выше по сравнению с контрольной группой животных ($p < 0,05$) (Рисунок 6).



Примечания: * – по сравнению с интактной группой, # – по сравнению с контрольной группой. I, II – первый и второй комплексы дыхательной цепи митохондрий клеток сердца

Рисунок 6 - Изменение коэффициента дыхательного контроля у животных с ХСН под влиянием ГЭТПВ.

Дисфункция митохондрий при экспериментальной ХСН, очевидно, обусловлена развитием оксидативного стресса. Выявлено, что у животных контрольной группы концентрация малонового диальдегида повышалась на 54,7% ($p < 0,05$) по сравнению с показателем интактной группы (Рисунок 7). При этом уровень диеновых конъюгатов был незначительно выше, а дикетонов не изменялся по отношению к группе интактных крыс (Рис. 8, 9).

Суммарная СОД-активность в контрольной группе была ниже на 17,5% ($p < 0,05$), активность каталазы – на 18,4% по сравнению с интактной группой, ГП – практически не изменялась (Рисунок 10, 11, 12).

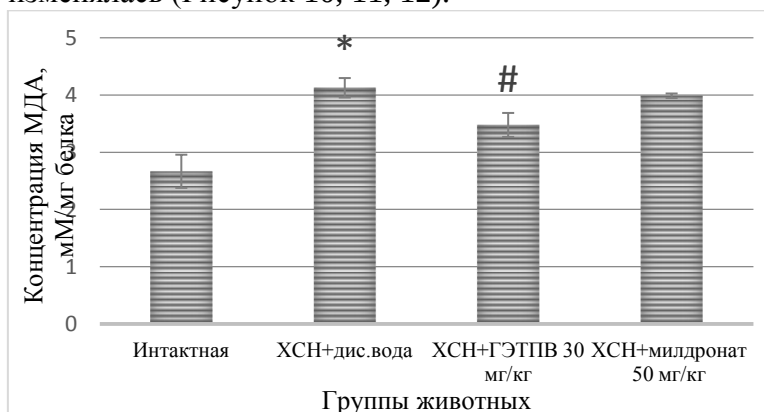


Рисунок 7- Влияние ГЭТПВ и милдроната на концентрацию МДА (мМ/мг белка) в митохондриях сердца крыс при экспериментальной ХСН * - $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой по критерию Манна-Уитни # - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой по критерию Крускала- Уоллиса с пост-тестом Данна.

У крыс с ХСН, получавших ГЭТПВ, концентрация МДА была на 15,7% ($p < 0,05$) ниже, чем у животных контрольной группы (Рисунок 9), диеновых конъюгатов также снижалась по действию ГЭТПВ (Рисунок 8), при этом исследуемый препарат не влиял на уровень дикетонов (Рисунок 9).

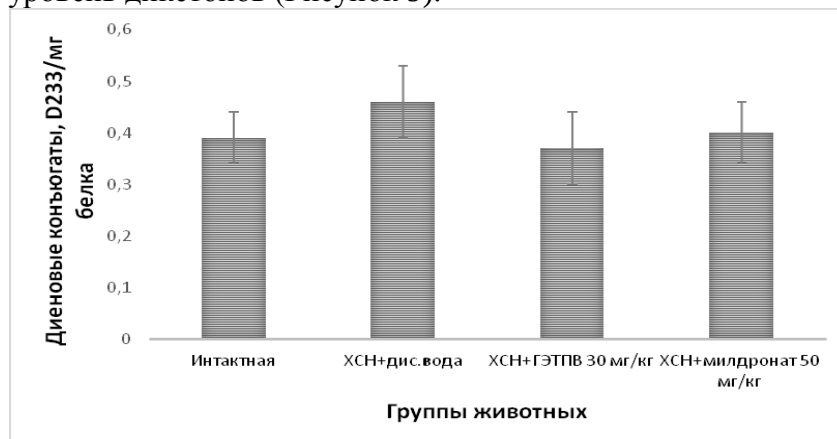


Рисунок 8- Влияние ГЭТПВ и милдроната на уровень диеновых конъюгатов (D_{233} /мг белка) в митохондриях сердца крыс при экспериментальной хронической сердечной недостаточности.

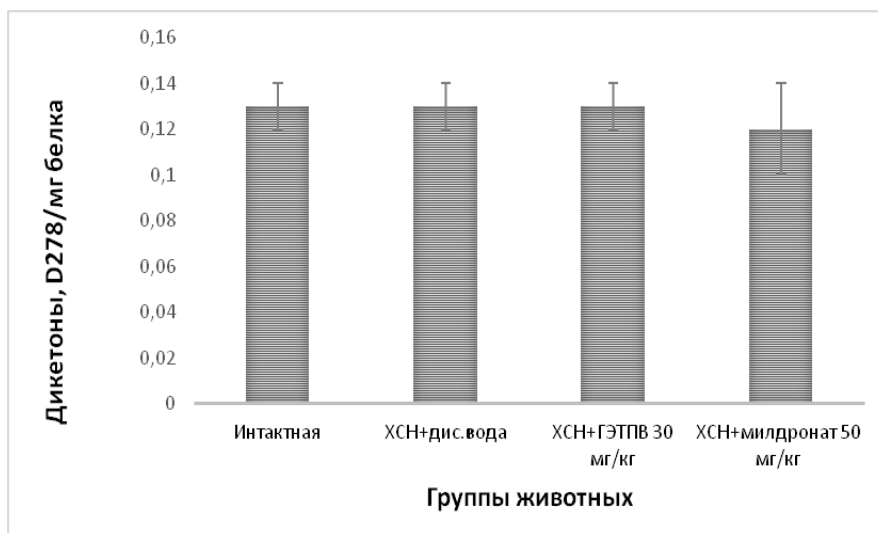


Рисунок 9- Влияние ГЭТПВ и милдроната на уровень дикетонов (D_{278} /мг белка) в митохондриях сердца крыс при экспериментальной хронической сердечной недостаточности.

Суммарная СОД-активность у крыс опытных групп, получавших ГЭТПВ и милдронат, была на 56,3% ($p < 0,05$) и 12,7% выше соответственно по сравнению с группой контроля. При том, что активность ГП и каталазы существенно не изменялась (Рисунок 10, 11, 12).

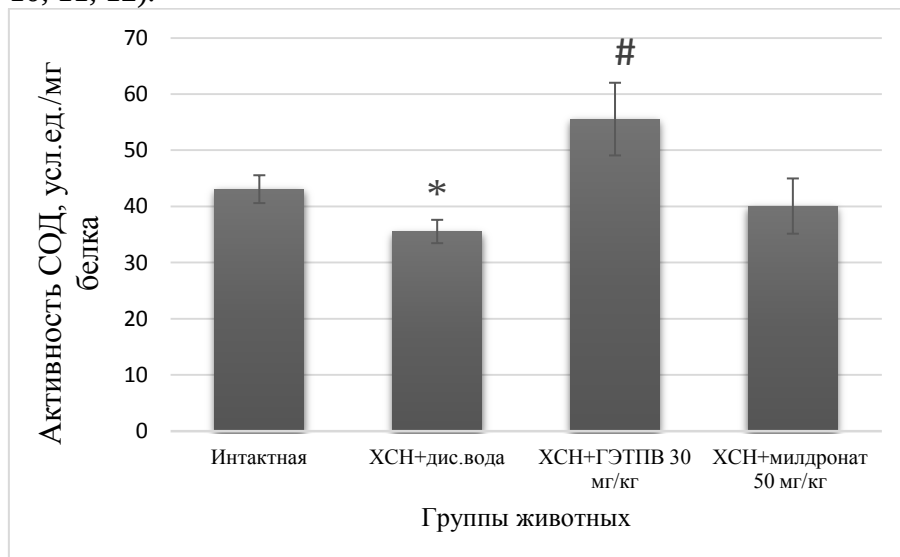


Рисунок 10- Влияние ГЭТПВ и милдроната на активность СОД (усл.ед./мг белка) в митохондриях сердца крыс при экспериментальной хронической сердечной недостаточности.

* - $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой по критерию Манна-Уитни
 # - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой по критерию Крускала- Уоллиса с пост-тестом Данна.

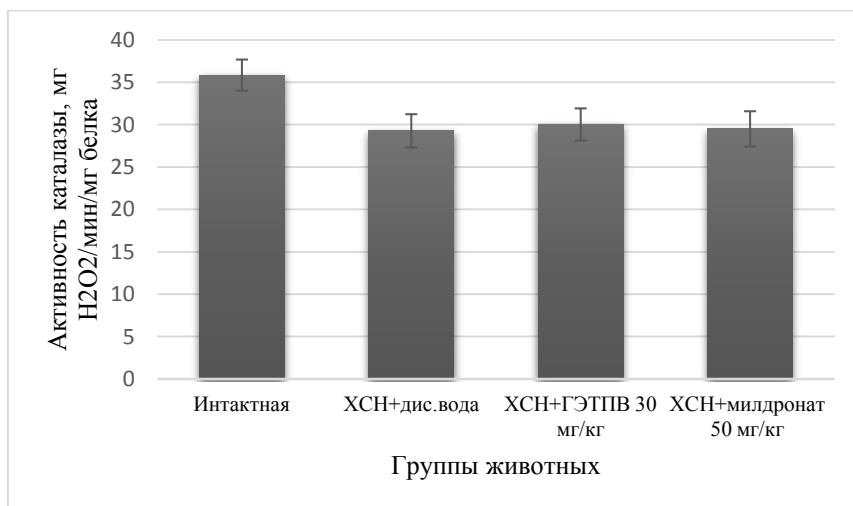


Рисунок 11- Влияние ГЭТПВ и милдроната на активность каталазы (мг H₂O₂/мин/мг белка) в митохондриях сердца крыс при экспериментальной хронической сердечной недостаточности.

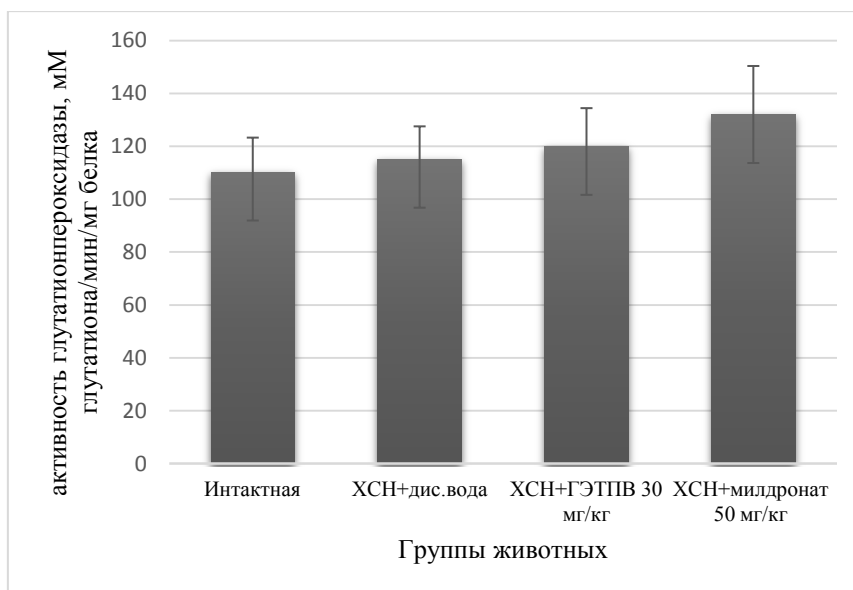
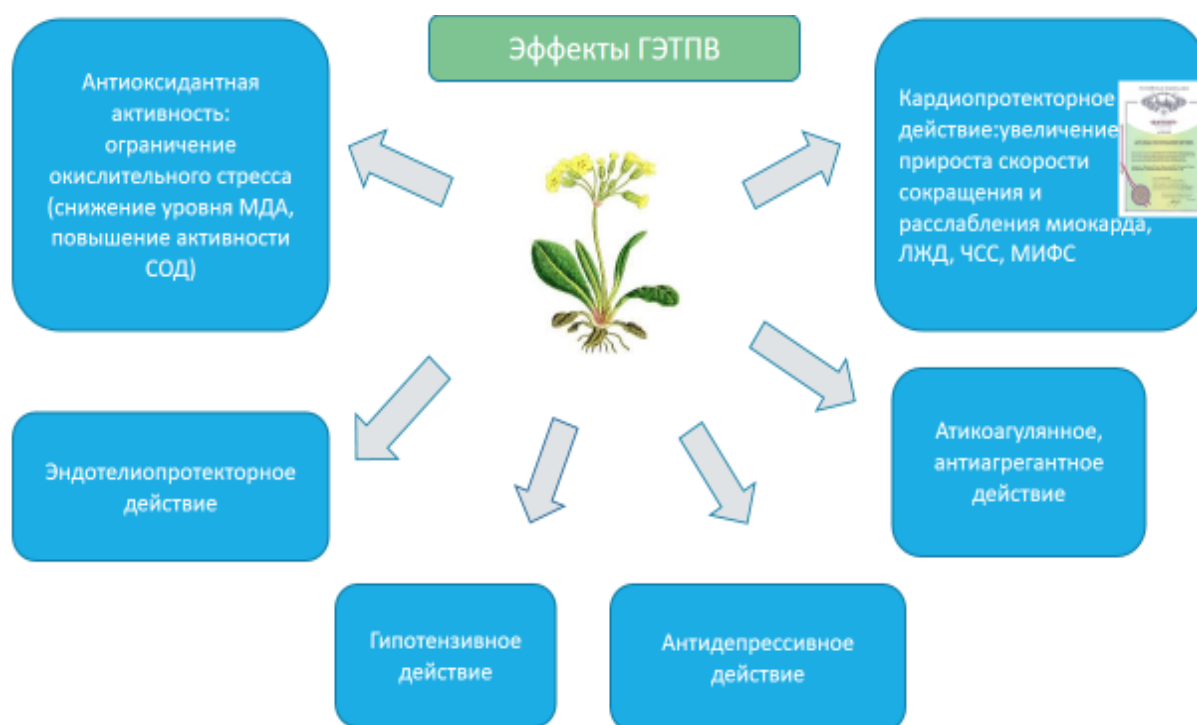


Рисунок 12- Влияние ГЭТПВ и милдроната на активность глутатионпероксидазы (нМ глутатиона/мин/мг белка) в митохондриях сердца крыс при экспериментальной хронической сердечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований выявлено антигипертензивное действие ГЭТПВ в условиях экспериментальной стресс-индуцированной артериальной гипертензии, влияние на эмоционально-поведенческие расстройства у животных. Продемонстрировано, что ГЭТПВ оказывает кардиопротекторное действие в условиях экспериментальной изопроterenоловой хронической сердечной недостаточности, улучшает инотропную функцию миокарда, положительно влияет на функцию эндотелия, ограничивает процессы ПОЛ, повышает активность ферментов АОС, сохраняет функциональное состояние митохондрий, проявляет выраженное антитромботическое действие.



ВЫВОДЫ

1. ГЭТПВ оказывает гипотензивное действие в условиях ЭАГ, вызванной длительным стрессорным воздействием и заменой питьевой воды на 1,8% раствор натрия хлорида, наиболее выраженным в дозе 60 мг/кг, на что указывает более низкий – на 13,6% и 13,9% прирост САД и ДАД относительно исходных данных у животных, получавших исследуемое вещество. При этом у самок контрольной группы САД и ДАД были на 21,7% и 24,6% выше, по сравнению со значениями до моделирования ЭАГ.

2. При пероральном введении ГЭТПВ в дозе 30 мг/кг оказывает кардиопротекторное действие в условиях экспериментальной ХСН, сопоставимое с препаратом сравнения милдронатом и по некоторым показателям превосходящее его, о чем свидетельствует более высокий прирост скоростей сокращения и расслабления миокарда, ЛЖД, МИФС при проведении функциональных нагрузок – пробы на адренореактивность, нагрузки объемом и максимальной изометрической нагрузки и самый низкий процент гибели по сравнению с животными контрольной группы.

3. ГЭТПВ ограничивает нарушение функции эндотелия при экспериментальной ХСН и АГ, что проявляется в увеличении скорости кровотока в сонных артериях в ответ на введение АЦХ на 43,4 % и снижении его в условиях блокады синтеза NO L-NAME на 40,4% против показателей контрольной группы животных – 21,1% и 27,5% соответственно.

4. ГЭТПВ оказывает выраженное антитромботическое действие, снижает степень и скорость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 21,9% и 19%, концентрацию фактора Виллебранда в плазме крови на 54% и 31,4% у крыс с ЭАГ и ХСН соответственно по сравнению с животными группы контроля. По эффективности исследуемое вещество сопоставимо, а по некоторым показателям превосходит препараты сравнения.

6. В условиях экспериментальной ХСН под действием ГЭТПВ снижается концентрация АМ- на 23,4% и копептина – на 26,4%, сопоставимо с препаратом сравнения милдронатом.

7. ГЭТПВ ограничивает развитие митохондриальной дисфункции у крыс с ХСН, на что указывает повышение V3 для первого и второго комплексов дыхательной цепи в 1,7 ($p < 0,05$) и в 2,2 раза ($p < 0,05$) соответственно, коэффициента ДК – в 1,8 раза ($p < 0,05$) для I

комплекса и в 2 раза ($p < 0,05$) для II комплекса по сравнению с животными с экспериментальной ХСН. При этом концентрация продуктов ПОЛ диеновых конъюгатов и МДА была на 20,4% и 15,9% ($p < 0,05$) соответственно ниже, а активность СОД и каталазы на 56,3% ($p < 0,05$) и 12,7% соответственно выше, чем в контрольной группе.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные о гипотензивном и кардиопротекторном действии ГЭТПВ в условиях ЭАГ и ХСН позволяют считать его перспективным средством для лечения ХСН и АГ.

2. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения ГЭТПВ при сердечно-сосудистых заболеваниях с целью разработки на его основе нового препарата с гипотензивной и кардиопротекторной активностью.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях ВАК Минобрнауки РФ

1. Latypova G.M., **Bychenkova M.A.**, Katayev V.A., Perfilova V.N., Tyurenkov I.N., Mokrousov I.S., Prokofiev I.I., Salikhov Sh.M., Iksanova G.R. Composition and cardioprotective effects of *Primula veris* L. solid herbal extract in experimental chronic heart failure // *Phytomedicine*. -2019. - Т. 54. -С. 17-26.
2. Попова Т.А., Музыко Е.А., Кустова М.В., **Быченкова М.А.**, Перфилова В.Н., Прокофьев И.И., Самойлова М.А., Тюренков И.Н., Латыпова Г.М., Катаев В.А. Влияние густого экстракта из травы первоцвета весеннего на развитие оксидативного стресса и функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов крыс с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью// *Биомедицинская химия*. - 2018.- Т.64, №4.- С.334-343.
3. Popova T.A., Muzyko E.A., Kustova M.V., **Bychenkova M.A.**, Perfilova V.N., Prokofiev I.I., Samoylova M.A., Tyurenkov I.N., Latypova G.M., Kataev V.A. The effect of the *Primula veris* solid herbal extract on the development of oxidative stress and the functional state of cardiomyocyte mitochondria of rats with experimental chronic heart failure// *Biochemistry (Moscow) Supplement, Series B: Biomedical Chemistry*/- 2018.-Т.12.№4. С.339-349.
4. **Быченкова М.А.**, Тюренков И.Н., Мокроусов И.С., Перфилова В.Н., Латыпова Г.М., Катаев В.А. Действие густого экстракта из травы первоцвета весеннего на эндотелиальную дисфункцию в условиях экспериментальной артериальной гипертензии// *Экспериментальная и клиническая фармакология*. -2018.-Т.81, №9.- С.6-12.
5. **Быченкова М.А.**, Перфилова В.Н., Латыпова Г.М., Катаев В.А. Эндотелиопротекторное и антиагрегантное действие густого экстракта из травы первоцвета весеннего в условиях экспериментальной хронической сердечной недостаточности// *Вестник Волгоградского медицинского университета*. – 2018.-№3(67). С.37-41.
- 6.**Быченкова М.А.**, Иксанова Г.Р., Перфилова В.Н., Тюренков И.Н., Латыпова Г.М., Катаев В.А. Изучение гипотензивного действия густого экстракта из травы первоцвета весеннего на модели стресс-индуцированной артериальной гипертензии//*Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. - 2017.-№2(62).С.20-24.

Патенты на изобретения

- 7.Средство растительного происхождения, проявляющее кардиотоническую активность при хронической сердечной недостаточности: патент на изобретение RU 2654706/ Иксанова Г.Р., **Быченкова М.А.**, Перфилова В.Н., Латыпова Г.М., Тюренков И.Н., Катаев

В.А., Иванова Д.Н.; заявитель и патентообладатель Баш гос. мед. ун-т.-№ 2017104467; заявл. 10.02.2017; опубл. 22.05.2018, Бюл. №15.

Прочие публикации

8. **Быченкова М.А.** Антидепрессивное действие густого экстракта из травы первоцвета весеннего в условиях экспериментальной стресс-индуцированной артериальной гипертензии// Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины Материалы 76-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. -2018.-С.371-372.

9. **Быченкова М.А.** Влияние густого экстракта из травы первоцвета весеннего на ино-и хронотропные резервы сердца в условиях экспериментальной хронической сердечной недостаточности // Материалы XII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых-медиков «Молодежь – практическому здравоохранению» Россия, г. Тверь, 18 мая 2018 г., с.152-156.

10. **Быченкова М.А.** Эндотелиопротекторное действие густого экстракта из травы первоцвета весеннего в условиях экспериментальной артериальной гипертензии// В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины Материалы 75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. -2017.-С.420-421.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
 АДФ - аденозиндифосфат
 АГ - артериальная гипертензия
 АМ - адреномедуллин
 АОС - антиоксидантная система
 АТ III – антитромбин III
 АцХ - ацетилхолин
 АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
 ДАД - диастолическое артериальное давление
 ГП - глутатиопероксидаза
 ГЭТПВ - густой экстракт из травы первоцвета весеннего
 ИМ - инфаркт миокарда
 МДА - малоновый диальдегид
 ПТВ - протромбиновое время
 ПТИ – протромбиновый индекс
 ПОЛ - перекисное окисление липидов
 САД - систолическое артериальное давление
 СОД - супероксиддисмутаза
 фВ - фактор фон Виллебранда
 ФК - функциональный класс
 ХСН - хроническая сердечная недостаточность
 ЧСС - частота сердечных сокращений

NO - оксид азота

**Быченкова
Марина Анатольевна**

**ВЛИЯНИЕ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ТРАВЫ ПЕРВОЦВЕТА ВЕСЕННЕГО НА
ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

