



ЛІТЕРАТУРА

1. Литвиненко В.И. Успехи химии природных фенольных соединений / В.И. Литвиненко // Фармаком. – 2004. – №4. – С. 85-94.
2. Пащинский В.Г. Особенности создания фитопрепаратов / В.Г. Пащинский, Д.В. Рейхарт // Российские аптеки. – 2003. – №10. – С. 5-9.
3. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / сост. И. Путьрский, В. Прохоров. – Мн.: Книжный Дом; М.: Махаон, 2000. – 656 с.
4. Фильмонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Рос. хим. ж., 2006, т. L, №2, С. 66-75.
5. Яковлев А.И. Исследование полисахаридов лекарственного сырья *Calendula officinalis* / А.И. Яковлев, А.И. Конопля, Ф.А. Яковлев // Бюл. «Новые технологии». – 1999. – №3. – С. 60-61.
6. Anesini C., Werner S., Borda E. // Fitoterapia. – 1999. – Vol. 70, №4. – P. 350-367.
7. Antiallergic effect of flavonoid glycosides obtained from *Mentha piperita* L. / T. Inoue, Y. Sugimoto, H. Masuda et al. // Biol. Pharm. Bull. – 2002. – Vol. 25, №2. – P. 256 - 259.
8. Antimycobacterial eudesmanolides from *Inula helenium* and *Rudbeckia subtomentosa* / C. Cantrell, L. Abate, F. Fronczek et al. // Planta. Med. – 1999. – Vol. 65. – P. 351-355.
9. Enantioselective monoterpene alcohol acetylation in *Origanum*, *Mentha* and *Salvia* species / O. Larkov, A. Zaks, E. Bar et al. // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 69, №. 14. – P. 2565-2571.
10. *Ganzeria M.* Hypericum perforatum – chemical profiling and quantitative results of St. John's Wort products by an improved high-performance liquid chromatography method / M. Ganzeria, J. Zhao, I. Khan // J. Pharm. Sci. – 2002. – Vol. 91, №3. – P. 623-730.
11. Modern phytotherapy in dermatology and gynecology / Y. Procopenko, V. Georgiants, L. Vishnevskaya et al // 7th International Congress of Young Medical Scientists. – Poznan. – 2007. – P. 200.
12. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla* / R. Avallone, P. Zanoli, G. Puia et al. // Biochem. Pharmacol. – 2000. – Vol. 59. – P. 1387-1394.
13. Protective properties of butanolic extract of the *Calendula officinalis* L. (marigold) against lipid peroxidation of rat liver microsomes and action as free radical scavenger / C.A. Cordova, I.R. Siqueira, C.A. Netto et al. // Redox. Rep. – 2002. – №7. – P. 95-102.
14. Protective properties of butanolic extract of the *Calendula officinalis* L. (marigold) against lipid peroxidation of rat liver microsomes and action as free radical scavenger / C.A. Cordova, I.R. Siqueira, C.A. Netto et al // Redox. Rep. – 2002. – №7. – P. 95-102.

Відомості про авторів:

Вишневецька Лілія Іванівна, к.фарм.н., доцент, НФаУ, декан, доктор. фарм. наук, доцент.
 Бурд Наталя Борисівна, ІПКСФ НФаУ, кандидат фарм. наук, доцент каф. ЯССЛ.
 Колесніков Олексій Володимирович, ІПКСФ НФаУ, кандидат фарм. наук, доцент каф. ЯССЛ.
 Гарна Світлана Василівна, канд. фарм. наук, зав. каф. ЯССЛ ІПКСФ НФаУ, доцент.
 Яковенко Володимир Костянтинович, доц. каф. ПФЕ, НФаУ, канд. фарм. наук.

Адреса для листування:

м. Харків, пр. Тракторобудівників, 85-в /101. Електронна адреса: lilya-vishn@rambler.ru
 Тел: 0505703465; Katushka2106@mail.ru

УДК 615.011:547.857.4

А.С. Ельманов, Б.М. Голдовский

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 7,8-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОФИЛЛИНА

Запорожская медицинская академия последипломного образования

Ключові слова: 7,8-дизаміщені теофіліну, гостра токсичність, діуретична активність.

Ключевые слова: 7,8-дизамещенные теofilлина, острая токсичность, диуретическая активность.

Key words: dereplaced teofillin, acute toxicity, diuretic activity.

У роботі наведено результати дослідження 38 сполук у ряду 7,8-дизаміщених теофіліну. Доведено, що з 38 вивчених сполук 34 належать до малотоксичних, а 4 є практично нетоксичними. Більшість досліджених речовин збільшували діурез за 4 години спостереження. Найбільшу активність виявила сполука 31 – 7-(2,3-діоксипропіл)-8-бензиламінотеофілін, яке за діуретичним ефектом перебільшувало у 2,66 рази гіпотіазид.

В работе представлены результаты исследования острой токсичности и диуретической активности 38 соединений в ряду 7,8-дизамещенных теofilлина. Показано, что из 38 изученных соединений 34 относятся к малотоксичным, а 4 являются практически нетоксичными веществами. Большинство исследованных веществ увеличивали диурез за 4 часа наблюдения. Наибольшую активность проявило соединение 31 – 7-(2,3-диоксипропил)-8-бензиламинотеofilлин, которое по диуретическому эффекту превосходило в 2,66 раза гипотиазид.

In the research results of acute toxicity and diuretic activity 7, 8 - dereplaced teofillin investigation were represented. It is shown that 34 out of 38 compounds are low-toxicity, and 4 compounds are practically nontoxic substances. Most of analyzed substances increased diuresis during 4 hours of observation. The most active compound was 31-7(2,3-dioxipropil)-8-benzaminoteofilin, which according to diuretic effect exceeds hydrochlorothiazide in 2,66 times.

В настоящее время важной проблемой нефрологии является лечение нарушений общей гемодинамики и водно-электролитного баланса в организме. Повышение уровня натрия в крови и в межклеточном пространстве

приводит к повышению осмотического давления, задержке воды в тканях организма и образованию отеков [2,5]. Отеки наблюдаются при заболеваниях различного генеза: артериальной гипертензии, хронической сердечной недо-

статочности, нефротическом синдроме, хронической почечной недостаточности, задержке жидкости при ожирении, несахарном диабете [7,12]. При лечении артериальной гипертензии используют комбинированную фармакотерапию: блокаторы ангиотензина II (валсартан, ирбесартан) и тиазидные диуретики (гидрохлортиазид) [8,9,14], которые способствуют снижению реабсорбции ионов натрия в проксимальных канальцах почек, выведению ионов магния, кальция и мочевой кислоты [10,13].

При лечении нарушений водно-электролитного баланса проводится фармакологическая коррекция экскреторной функции почек с помощью диуретических средств [3,4,9,11]. Наряду с выраженным диуретическим эффектом мочегонные средства проявляют нежелательное побочное действие: гипокалиемию, гипохлоремический алкалоз, метаболический ацидоз, гиперлипидемию, гипергликемию, азотемию, нарушения белкового обмена и др. [10], которые ограничивают их применение в практической медицине.

Поиск новых фармакологических веществ, для улучшения выделительной функции почек, проводится среди различных классов органических веществ. Наше внимание привлекли впервые синтезированные производные 7,8-дизамещенных теofilлина [6].

ЦЕЛЮ настоящего **ИССЛЕДОВАНИЯ** было изучение зависимости диуретической активности от химической структуры в ряду 7,8-дизамещенных теofilлина на выделительную функцию почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объектом исследования выбраны 38 впервые синтезированных веществ в ряду 7,8-дизамещенных теofilлина. Структура веществ подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрических методов исследования, встречным синтезом, а чистота контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Острую токсичность 7,8-дизамещенных теofilлина изучили в опытах на интактных белых мышках массой 18-23 г. ЛД₅₀ вычисляли по методу Кёрбера [5]. Исследование диуретической активности соединений проводили на белых крысах линии Вистар массой 145-185 г по методу Е.Б. Берхина [1, 7]. При изучении водного диуреза крыс выдерживали на постоянном рационе при свободном доступе к воде. Перед водной нагрузкой крыс выдерживали в течение 2 часов без пищи и воды. Исследуемые вещества вводили крысам внутривентрикулярно с помощью специального металлического зонда в дозе 0,05 ЛД₅₀ в виде 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80. Мочу собирали через каждый час в течение 4 часов. В качестве эталонных препаратов сравнения был использован гипотиазид и адиурекрин [4]. При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно с нормами и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты хребетных животных, которых использовали для экспериментальных и научных целей [3].

Полученные результаты обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента

с использованием программного обеспечения «Windows-2000», электронных таблиц Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Установлено, что острая токсичность 7,8-дизамещенных теofilлина находится в интервале от 145 до 2965 мг/кг (*табл. 1*).

Наиболее токсичной оказалась аммонийная соль 7-карбокситетил-8-бромтеofilлина (соед. 38), ЛД₅₀ которой равна 145 мг/кг. Замена аммониевой соли 7-карбокситетил-8-бромтеofilлина (соед. 38) на натриевую соль 7-карбокситетил-8-бромтеofilлина (соед. 37) и калиевую соль 7-карбокситетил-8-бромтеofilлина (соед. 36) приводила к снижению острой токсичности в 2,5 и 2,6 раза соответственно.

Острая токсичность 7-бензил-8-N-замещенных теofilлина, содержащих в положении 8 молекулы сульфгидрильный (соед. 7), гидроксиметильный (соед. 14) и метилтиольный (соед. 15) радикалы составила соответственно 350, 315 и 405 мг/кг, а наличие п-метилпиперазинового (соед. 34) радикала привело к уменьшению острой токсичности, ЛД₅₀ равна 905 мг/кг.

В ряду 7-(2-окси-3-о-хлорфеноксипропил-1)-8-N-замещенных теofilлина острая токсичность соединений 11,12,17-20 находилась в пределах от 170 до 255 мг/кг. Введение в положение 8 атома брома (соед. 21) снижает ЛД₅₀ до 325 мг/кг. Наиболее нетоксичным из этой группы оказалось вещество 23 - 7-(2-окси-3-о-хлорфеноксипропил-1)-8-изатинилиденгидра-зина теofilлин острая токсичность которого составила 440,5 мг/кг.

Малотоксичной или практически нетоксичной оказалась группа 7-(2,3-диоксипропил)-8-N-замещенных теofilлина (соед. 24-33). Их токсичность находится в интервале 480,8-2965 мг/кг. Наличие в положении 8 бутиламинового (соед. 28) или фениламинового (соед. 30) радикалов приводит к повышению токсичности данной группы производных теofilлина.

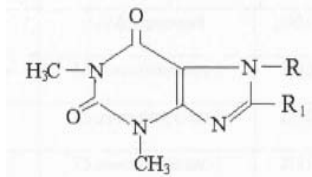
Среди производных 7-N-8-(3,5-диметилпиразоло-1)-теofilлинов острая токсичность находилась в пределах от 215 до 301,5 мг/кг. Замена в 7 положении амильного (соед. 4) радикала на этильный (соед. 5) снижает токсичность вдвое, которая составила 489,5 и 520,5 мг/кг соответственно.

В результате сопоставительного анализа установлено, что в соответствии с классификацией К.К.Сидорова [8] токсичности синтетических веществ из 38 изученных соединений четыре соединения (10,5%) являются практически нетоксичными, а тридцать четыре (89,5%) – относятся к малотоксичным веществам.

Учитывая результаты компьютерного прогноза, изучено влияние исследуемых веществ на выделительную функцию почек у крыс. Результаты экспериментальных данных представлены в *табл. 2*.

Анализ данных показывает, что соединения 1, 3, 8, 34 и 35 проявляют антидиуретические свойства (уменьшают количество выделяемой мочи на 2,1-21,9%), но по действию они уступают активности адиурекрина, который уменьшает диурез на 45,9%. Среди 7,8-дизамещенных теofilлина (соед. 2, 4, 6, 9-11, 15-17, 22, 23, 30, 33, 36-38) в опытах на крысах увеличивают диурез в пределах 4,5-59,0%.

Острая токсичность производных 7,8-дизамещенных теофиллина



№ соед.	R	R1	Параметры острой токсичности		
			ЛД16	ЛД50 (M+m)	ЛД84
1	этил	сульфгидрильный	360,0	420,0±10,3	485,0
2	амил	3,5 - диметилпиразоло-1	330,0	395,0±11,5	455,0
3	амил	формилгидразино	345,0	370,0±9,8	425,0
4	пропил	3,5 - диметилпиразоло-1	445,0	489,5±10,7	540,0
5	этил	3,5 - диметилпиразоло-1	395,0	520,5±12,8	580,0
6	3 -хлорбутен-2-ил-1	3,5 - диметилпиразоло-1	250,0	301,5±10,5	365,0
7	бензил	сульфгидрильный	290,0	350,0±9,3	390,0
8	2-окси-3-парафторбен зоксипропил-1	3,5 - диметилпиразоло-1	240,0	285,0±11,2	329,0
9	изопропил	3,5 - диметилпиразоло-1	225,0	265,0±10,8	315,0
10	изобутил	3,5 - диметилпиразоло-1	210,0	245,0±8,3	290,0
11	2-окси-3-о-хлорфеноксипропил-1	формилгидразино	190,0	230,0±9,1	265,0
12	2-окси-3-о-хлорфеноксипропил-1	2,4-диокси-бензилиден-гидразино	170,0	210,5±8,4	250,0
13	2-окси-3-о-хлорфенокси-пропил-1	3,5 -диметилпиразоло-1	225,0	275,0±9,9	330,0
14	бензил	гидроксиметил	270,0	315,0±10,2	360,0
15	бензил	метилтио	380,0	405,0±11,7	465,0
16	2-окси-3-о-хлорфенокси-пропил-1	3,5 -диметилпиразоло-1	180,0	215,0±10,2	250,0
17	2-окси-3-о-хлорфенокси-пропил-1	гидразино	205,0	255,0±11,9	290,5
18	2-окси-3-о-хлорфенокси-пропил-1	бромбензилиден-гидразино	165,0	195,0±9,3	230,0
19	2-окси-3-о-хлорфенокси-пропил-1	(2,4-диметокси) бензилиден-гидразино	120,0	180,0±8,6	210,0
20	2-окси-3-о-хлорфенокси-пропил-1	диметиламинобензилиден-гидразино	130,0	170,0±8,1	215,0
21	2-окси-3-(3,4-дихлор) феноксипропил-	бром	280,0	325,0±9,2	365,0
22	2-хлор-3-бутенил-1	диэтиламмоний тиоэтановой кислоты	425,0	484,8±13,5	545,0
23	2-окси-3-о-хлорфенокси-пропил-1	изатинилиденгидразино	410,0	440,5±16,3	480,0
24	2,3 -диоксипропил	бром	1084,0	1360,0±22,4	1520,0
25	2,3 -диоксипропил	йод	1180,0	1420,0±21,8	1615,0
26	2,3 -диоксипропил	нитро	421,5	480,8±14,2	530,5
27	2,3 -диоксипропил	метиламино	490,0	645,4±22,1	760,8
28	2,3 -диоксипропил	бутиламино	240,5	350,9±24,2	445,0
29	2,3 -диоксипропил	2-оскиэтиламино	2215,0	2965,0±38,1	3640,0
30	2,3 -диоксипропил	фениламино	430,0	490,0±17,6	565,0
31	2,3 -диоксипропил	бензиламино	490,0	570,0±18,2	630,0
32	2,3 -диоксипропил	гидразино	2100,0	2685,0±24,9	3340,0
33	2,3 -диоксипропил	пиперазино	820,0	940,0±19,8	1100,0
34	бензил	метилпиперазино	790,0	905,0±22,4	980,5
35	карбоксиэтил	бром	240,0	335,0±11,8	420,0
36	карбоксиэтил	бром	290,0	380,0±12,7	460,5
37	карбоксиэтил	бром	280,0	365,0±13,8	398,5
38	карбоксиэтил	бром	90,0	145,0±10,4	190,0

Примечание: соединения 22 и 25 изучены в виде гидрохлоридов; соединение 36 испытано в виде калиевой соли, соединение 37 – в виде натриевой и 38 – в виде аммониевой солей.

Влияние 7,8-дизамещенных теofilлина на диурез белых крыс (n=7)

№№ соедин.	Доза мг/кг	Диурез за 4 часа (M±m), мл	Доверительный интервал при p=0.05	В процентах к контролю
1	14,0	1,91 ± 0,13*	1,61÷2,21	81,8
2	13,2	3,35 ± 0,08*	3,15÷3,55	143,8
3	12,5	1,82 ± 0,11*	1,55÷2,09	78,1
4	16,3	3,67 ± 0,09*	3,45÷3,89	157,5
5	17,3	4,12 ± 0,11*	3,85÷4,39	176,8
6	10,2	3,58 ± 0,12*	3,29÷3,83	153,6
7	11,6		3,97÷4,61	184,1
контроль	–	2,33 ± 0,08	2,13÷2,53	100
8	9,5	2,04 ± 0,11	1,77÷2,31	84,3
9	8,9	2,74 ± 0,09	2,52÷2,96	113,2
10	8,2	2,85 ± 0,08	2,65÷3,05	117,8
11	7,7	3,16 ± 0,12*	2,87÷3,45	130,6
12	7,0	4,52 ± 0,13*	4,20÷4,84	186,8
13	9,2	4,81 ± 0,11*	4,54÷5,08	198,7
14	10,3	4,47 ± 0,09*	4,25÷4,69	184,7
контроль	–	2,42 ± 0,07	2,25÷2,59	100
15	13,5	2,78 ± 0,11	2,51÷3,05	110,7
16	7,2	3,42 ± 0,12	3,13÷3,71	136,2
17	8,5	3,35 ± 0,13	3,03÷3,67	133,5
18	6,5	4,28 ± 0,09*	4,06÷4,50	170,5
19	6,0	4,15 ± 0,08*	3,95÷4,35	165,3
20	5,6	4,21 ± 0,11*	3,94÷4,48	167,7
21	10,8	4,96 ± 0,14*	4,62÷5,30	197,6
контроль	–	2,51 ± 0,05	2,39÷2,63	100
22	16,2	3,02 ± 0,07	2,85÷3,19	118,4
23	14,7	3,44 ± 0,11	3,17÷3,71	134,9
24	45,3	4,51 ± 0,12*	4,22÷4,80	176,8
25	47,3	5,12 ± 0,09*	4,90÷5,34	200,8
26	16,1	5,24 ± 0,08*	5,04÷5,44	205,5
27	31,5	5,06 ± 0,07*	4,89÷5,23	198,4
28	11,7	5,18 ± 0,04*	5,08÷5,28	203,1
контроль	–	2,55 ± 0,06	2,40÷2,70	100
29	98,8	4,86 ± 0,12*	4,57÷5,15	196,7
30	16,3	3,08 ± 0,09	2,86÷3,30	124,7
31	19,0	6,46 ± 0,13*	6,14÷6,78	261,5
32	89,5	5,28 ± 0,14*	4,94÷5,72	213,7
33	31,3	2,84 ± 0,11	2,57÷3,11	114,9
34	30,2	2,11 ± 0,07	1,94÷2,28	85,4
35	11,2	2,42 ± 0,08	2,22÷2,62	97,9
контроль		2,47 ± 0,09	2,25÷2,69	100
36	12,7	2,55 ± 0,11	2,28÷2,82	104,5
27	12,2	3,22 ± 0,12	2,93÷3,51	131,9
38	4,9	3,88 ± 0,14*	3,54÷4,22	159,0
гипотиазид	50,0	3,92 ± 0,19*	3,46÷4,38	160,6
фуросемид	10,0	6,98 ± 0,21*	6,47÷7,49	286,0
адиуректин	10ЕД	1,32 ± 0,17*	0,90÷1,74	54,1
контроль	–	2,44 ± 0,07	2,27÷2,61	100

Примечание: знаком « * » обозначена достоверность различий с контролем при p<0.05.



Соединения 5, 7, 12, 14, 18-20, 24 и 29 оказывают усиление выделительной функции почек в пределах от 65,3 до 96,7% и по диуретической активности превосходят мочегонное действие гипотиазида.

Наиболее выраженным диуретическим эффектом обладала группа 7-(2,3-диоксипропил)-8-N-замещенных теофиллина. Данные соединения увеличивали диурез на 100% и более по сравнению с контрольной группой. Изменение радикалов в положении 8 существенно не изменяло их высокой мочегонной активности. Наличие бензиламинового (соед. 31) радикала в положении 8 этой группы соединений вызвало усиление диуретического эффекта на 161,5% по сравнению с контрольной группой животных. Диуретическую активность сравнивали с эталонными препаратами: гипотиазидом, фуросемидом, адиурекином.

Сопоставление полученных результатов показывает, что большинство 7,8-дизамещенных теофиллина обладают диуретической активностью. Среди всех исследуемых веществ обнаружены соединения 1, 3, 8, 34, 35, которые проявили антидиуретическую активность.

ВЫВОДЫ

Исследование острой токсичности 7,8-дизамещенных теофиллина показало, что из 38 изученных соединений тридцать четыре относятся к малотоксичным, а четыре являются практически нетоксичными веществами.

Соединение 31 – 7-(2,3-диоксипропил)-8-бензиламинотеофиллин увеличивает диурез на 161,5% и по активности превосходит действие гипотиазида в 2.66 раза и является перспективным для дальнейшего доклинического механизма диуретической активности и безопасности.

Производные 7,8-дизамещенных теофиллина являются перспективной группой веществ для проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью отбора высокоактивных фармакологических веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим. Фарм. Журн. – 1977. – Т.11, № 5. – С. 3-11.
2. Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей. – М.: Интербук-бизнес, 2003. – 386 с. Деревянченко Л.И. Новейший справочник лекарственных препаратов. – Белгород: «Книжный клуб «Клуб семейного досуга», 2008. – С.199-207.
3. Зверев Я.Ф. Фармакология и клиническое использование экстраемального действия диуретиков. / Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. // Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2005. – 256 с.
4. Наточин Ю.В. Уровни и механизмы интеграции деятельности почки // Успехи физиол. наук. – 2004. – № 1. – С. 3-23.
5. Запорожский медицинский журнал. / [Прійменко Б.А., Самура Б.А., Приймєнко А.О. и др.] – 2004. – №1. – С.26-27.
6. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии. / Сернов Л.Н., Гацура В.В. – М.: Медицина, 2000. – С.308-328.
7. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых пром. хим. в-в. – М.: 1973. – Вып. 13. – С.47-60.
8. Double-blind, parallel, comparative multicentre study of a new combination of diltiazem and hydrochlorothiazide with individual components in patients with mild or moderate hypertension / Manning G., Joy A., Mathias C.J. et al. // J. Hum. Hypertens. – 2006. – N 7. – P. 443-448.
9. Ciacoa C.P. Diuretics, hypochloremia, and outcome in bronchopulmonary dysplasia patients // Dev.Pharmacol. Ther. – 2005. – №4. – P.212-220.
10. Reversible binding of ethacrynic acid to human serum albumin: difference circular dichroism study / C.Bertucci, B.Nanni, P.Salvadori, C.Broun // Drug Dev.Ind.Pharm.. – 2002. – P. 33-38.
11. Plosker G.L. Telmisartan/Hydrochlorothiazide: a review of its use as fixed-dose combinations in essential hypertension / Plosker G.L., White W.B. // Drugs. – 2008. – Vol. 68, № 13. – P. 1877-1899.
12. Randomized, double-blinded trial evaluation of valsartan/hydrochlorothiazide combination therapy in mild to moderate essential hypertension in north-east China / Zhang S., Yu B., Li L. et al. // J. Int. Med. Res. – 2008. – Vol. 36, № 4. – P. 630-637.
13. White W.B. Utility of semiautomatic clinic and 24-h ambulatory blood pressure measurements to evaluate combination therapy: the Ramipril-Hydrochlorothiazide Hypertension trial / White W.B., Cleveland J.M., Roller R.L. // J. Hum. Hypertens. – 2008. – Vol. 22, № 8. – P. 559-568.

Сведения об авторах:

Ельманов Андрей Станиславович, преподаватель каф. неотложной медицины ЗМАПО.

Голдовский Борис Михайлович, зав.каф. неотложной медицины ЗМАПО.

Адрес для переписки:

Ельманов Андрей Станиславович, 69057, г. Запорожье, пр. Ленина, д. 158-а, кв.76. Тел.: 067-711-27-65