

УДК 616.12-008.331.1-053.9-08:615.22:612.115

**О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Г.В. Дужак, Е.В. Бондаренко**

Государственное учреждение «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

# Кардиоаргинин улучшает функциональное состояние эндотелия и реологические свойства крови у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью

## АННОТАЦИЯ

Цель исследования – изучение влияния курсового введения препарата Кардиоаргинин на сосудодвигательную функцию эндотелия и реологические свойства крови у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии.

Материалы и методы. В исследование включены 42 больных с ГБ и нарушением сосудодвигательной функции эндотелия, которых распределили в две группы. Больные 1-й группы (20 человек) получали ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина, 22 больным 2-й группы дополнительно внутривенно капельно вводили Кардиоаргинин (10 мл ежедневно в течение 10 сут). Состояние сосудодвигательной функции эндотелия изучали с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (флоуметр BLF-21D, «Transonic Systems Inc.», США) на основании определения объемной скорости кровотока кожи (ОСКК) предплечья в покое и при функциональной пробе с реактивной постিশемической гиперемией. Дисфункцию эндотелия диагностировали, если ОСКК на пике реактивной гиперемии была менее 5 мл/мин·100 г ткани, а период восстановления ОСКК после реактивной гиперемии до исходного уровня превышал 100 с. Агрегационную активность тромбоцитов (спонтанную, адреналин- и АДФ-индуцированную) изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230LA («Биола», Россия) турбидиметрическим методом. Вязкость крови и функциональное состояние эритроцитов определяли с помощью ротационного вискозиметра «АКР-2» (Россия).

Результаты. Благоприятное влияние Кардиоаргинина на сосудодвигательную функцию эндотелия, отмеченное через 2 ч после однократного внутривенного введения препарата, продолжалось до 24 ч. Курсовое применение Кардиоаргинина уменьшает проявления дисфункции эндотелия микрососудов, благодаря чему снижается вязкость крови, уменьшается агрегационная способность тромбоцитов и эритроцитов, повышается их деформируемость, что свидетельствует об улучшении реологических свойств крови.

Выводы. Улучшение функционального состояния эндотелия и реологических свойств крови определяют терапевтическую эффективность Кардиоаргинина при лечении больных пожилого возраста с ГБ.

## Ключевые слова:

*дисфункция эндотелия, гипертоническая болезнь, пожилой возраст, Кардиоаргинин, коррекция.*

Эндотелий является высокоактивным клеточным слоем со многими регуляторными функциями, к которым относятся поддержание тонуса и структуры сосудистой стенки, регуляция роста гладкомышечных клеток, ремоделирование сосудов, регуляция тромбообразования и

фибринолитической функции, адгезия лейкоцитов и тромбоцитов, модуляция окисления липидов, регуляция сосудистой проницаемости [33, 38, 40, 41]. В эндотелии вырабатываются вазодилататоры (оксид азота (NO), простагландин, эндотелиальный гиперполяризующий

фактор) и вазоконстрикторы (эндотелин-1, ангиотензин II, тромбосан  $A_2$ , простагландин  $A_2$ ) [39], дисбаланс которых обуславливает нарушения тонуса сосудов [4, 29].

Особую актуальность проблема эндотелиальной дисфункции приобретает для геронтологии, так как известно, что с возрастом происходят существенные нарушения гемоваскулярного гомеостаза – изменение опорно-функционального состояния эндотелия и повышение вязкости крови [9]. О возрастном нарушении функции сосудистого эндотелия свидетельствуют результаты экспериментальных исследований, проведенных в лаборатории физиологии Института геронтологии АМН Украины под руководством акад. В.В. Фролькиса [21, 22, 28]. Установлено, что у старых животных (крысы, кролики) существенно изменяется реактивность гладкомышечных сосудов к действию физиологически активных веществ (ацетилхолина, норадреналина, инсулина), что связано с нарушением синтеза эндотелийзависимых регуляторных факторов, в частности NO. Так, введение L-аргинина (предшественника синтеза NO) старым животным усиливало расслабляющее действие ацетилхолина. При этом реакция возникала даже при наличии выраженной вазоконстрикции.

Следует отметить, что при обследовании практически здоровых людей разного возраста также получены убедительные доказательства развития эндотелиальной дисфункции при старении [8, 9]. В этих исследованиях функциональное состояние эндотелия оценивали на основании результатов пробы с пережатием плечевой артерии и последующим изучением постокклюзионной гиперемии, а также адреналиновой, ацетилхолиновой и гипоксической проб. Определяли также содержание в крови вазоактивных веществ – стабильного деривата NO, простациклина, тромбосана  $A_2$  и эндотелина-1. Показано, что при физиологическом старении в силу развивающихся морфофункциональных изменений эндотелия и нарушений нейрогуморальной регуляции развивается эндотелиальная дисфункция. С возрастом нарушаются эндотелийзависимые сосудистые реакции: уменьшается эндотелийзависимая вазодилатация.

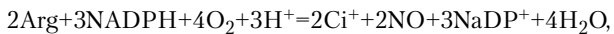
О развитии с возрастом эндотелиальной дисфункции также свидетельствует снижение содержания эндотелиального релаксирующего фактора и простациклина при одновременном повышении уровня эндотелина-1 и тромбосана  $A_2$ . Показано, что нарушение функции эндотелия при старении связано с морфологическими (структурными) и функциональными изменениями эндотелиальных клеток, нарушением энергетического обмена и репаративных процессов в них. Это подтверждается результатами изучения ультраструктуры эндотелиоцитов [15]. В биоптатах кожи здоровых людей (биоптаты взяты в тех же местах, в которых изучали эндотелиальную функцию микроциркуляторного русла сосудистой системы) обнаружены значительные ультраструктурные изменения эндотелиоцитов. У людей старшего возраста наблюдаются гетерохромность ядра, обеднение рибосомами мембран гранулярного эндоплазматического ретикула, нарушение структуры части митохондрий в виде их

набухания, гибели крист и разрушения отдельных оргanelл, увеличения числа первичных и вторичных лизосом. Нарушается также структура микрофибрилл. Возрастные изменения в эндотелиоцитах сопровождаются перестройкой базального слоя стенки капилляров – его утолщением за счет формирования многослойной базальной мембраны и увеличения числа перицитов.

При изучении антитромботической активности эндотелия у здоровых людей разного возраста выявлено, что динамика уровня спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов и содержания стабильного метаболита NO, позволяющих судить об антиагрегантной активности эндотелиоцитов, после проведения сосудистого окклюзионного теста в группах молодых и пожилых людей различна. Если у молодых здоровых людей уровень спонтанной и индуцированной агрегации снизился, а содержание NO<sub>2</sub> достоверно возросло, то в группе пожилых здоровых людей агрегационная активность тромбоцитов после пережатия повысилась, а содержание NO<sub>2</sub> практически не изменилось. Эти результаты свидетельствуют о нарушении антиагрегационной функции эндотелия у лиц старшего возраста. Не менее важным показателем повышенной тромботической активности эндотелия явилось достоверное повышение уровня фактора Виллебранда после проведения манжеточной (окклюзионной) пробы у здоровых пожилых людей. При старении отмечено также снижение антикоагуляционной активности стенки сосудов. Несостоятельность компенсаторных механизмов эндотелия у пожилых людей особенно отчетливо проявляется при проведении окклюзионной пробы и жировой нагрузки при физическом и психоэмоциональном стрессе. Проявлением нарушения защитной функции эндотелия у пожилых людей является и снижение его противовоспалительной активности. Об этом свидетельствуют снижение содержания противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-4), повышение уровня туморнекротического фактора и адгезивных молекул, отражающих степень взаимодействия эндотелия с лейкоцитами и тромбоцитами.

Согласно существующим представлениям, развитие сердечно-сосудистых заболеваний в старости связано не только с возрастными нарушениями функции сердца, его метаболизма, нарушениями регуляции сосудистого тонуса [22, 25], но и во многом определяется функциональным состоянием эндотелия [5, 8, 9, 14, 21, 23]. Эндотелиальная дисфункция уже на ранних стадиях заболевания играет ведущую роль в патогенезе возрастной патологии сердечно-сосудистой системы, к которой относят атеросклероз, ИБС, гипертоническую болезнь и сердечную недостаточность [2, 9, 14, 19, 20, 24, 30].

При старении и развитии возрастной сердечно-сосудистой патологии наблюдается нарушение функции эндотелия, которое сопровождается снижением базального и стимулированного синтеза NO [1, 2, 17, 28, 32, 39]. В организме система синтеза NO катализируется ферментами (NO-синтетазами), субстратом для которых служит L-аргинин. Процесс протекает с участием НАДФН и кислорода:



где Arg – аргинин,  $\text{Ci}^+$  – цитруллин.

Причиной снижения образования NO с возрастом может быть низкая активность эндотелиальной NO-синтазы или дефицит субстрата-предшественника NO – L-аргинина [1, 2, 17]. Так, в экспериментальных исследованиях на крысах показано, что с возрастом происходит уменьшение продукции NO в плазме крови и сосудистой стенке, что может свидетельствовать о снижении его синтеза эндотелиоцитами. С возрастом изменяется активность NO-синтаз: снижается активность конститутивной NOS и возрастает активность индуцибельной NOS. Снижение NO-синтазной активности в плазме крови и в сосудистой стенке может быть обусловлено различными механизмами, в частности недостаточным количеством субстрата для синтеза NO – L-аргинина.

Поэтому перспективным направлением в повышении синтеза NO является введение в организм L-аргинина, способствующего повышению активности NO-синтазы в эндотелиоцитах. Данные литературы свидетельствуют о повышении концентрации NO в сыворотке крови после введения L-аргинина [37]. По результатам экспериментальных исследований установлено, что экзогенный L-аргинин уменьшает признаки дисфункции эндотелия [35], что обосновывает его использование в комплексе лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В ряде клинических исследований показано, что применение L-аргинина оказывает положительный эффект на функцию сосудистого эндотелия и улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [25, 26, 27, 31, 36, 37]. В экспериментальных исследованиях установлено, что L-аргинин угнетает процессы гиперлипидпероксидации клеточных мембран, активирует ферменты системы антиоксидантной защиты и улучшает функциональную активность митохондрий печени у животных при гипоксических состояниях различной этиологии [16, 26].

Цель исследования – изучение влияния курсового введения комбинированного препарата Кардиоаргинин-Здоровье производства фармацевтической компании «Здоровье», в состав которого входит L-аргинин, на сосудодвигательную функцию эндотелия и реологические свойства крови у пациентов пожилого возраста с ГБ.

### Материалы и методы исследования

Обследованы 65 пациентов в возрасте 60–80 лет с ГБ II стадии, которые в течение не менее 1 мес до включения в исследование получали ингибитор АПФ или блокатор ангиотензиновых рецепторов в фиксированных дозах, в результате чего у них был достигнут целевой уровень АД 140/90 мм рт. ст.

В клинике у 42 больных было выявлено нарушение сосудодвигательной функции эндотелия (критерии см. ниже). Пациентов распределили в две группы – основную (22 человека) и контрольную (20 человек). Больные контрольной группы в период исследования продолжали прием препаратов базисной терапии (ингибитор АПФ

или блокатор рецепторов ангиотензина в прежних дозах, ацетилсалициловая кислота по 100–125 мг/сут). Больным основной группы в дополнение к базисной терапии назначили Кардиоаргинин внутривенно капельно по 10 мл ежедневно в течение 10 сут (1 мл раствора содержит аргинина аспарагината 170 мг, диаргинина сукцината 140 мг, магния аспарагината 40 мг, калия аспарагината 45 мг).

Состояние уровня перфузии (капиллярного резерва) и сосудодвигательной функции эндотелия оценивали на основании изучения объемной скорости кровотока кожи (ОСКК), которая является интегральным показателем перфузии тканей, в области средней трети внутренней поверхности предплечья в покое и при функциональной пробе с реактивной постшемической гиперемией (патент Украины 46415А, МКІ А61В5/00, А61В10/00, 2002).

С помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (двухканальный флоуметр BLF-21D компании «Transonic Systems Inc.», США) определяли: ОСКК (мл/мин·100 г ткани) в состоянии покоя, максимальную ОСКК в фазу реактивной постшемической гиперемии после 30-секундного пережатия – капиллярный резерв [10] и после 3-минутного пережатия – сосудодвигательная функция эндотелия [13, 18], максимальный прирост ОСКК (в %) после прекращения 30-секундного и 3-минутного пережатия, продолжительность периода восстановления ОСКК к исходному уровню после пережатия.

Критериями нарушения сосудодвигательной функции эндотелия были: ОСКК на пике реактивной гиперемии менее 5 мл/мин·100 г ткани и время восстановления кровотока после реактивной гиперемии к исходному уровню менее 100 с.

Агрегационную активность тромбоцитов изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230LA («Биола», Россия) турбидиметрическим методом. Определяли спонтанную, адреналин- и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Вязкость крови и функциональное состояние эритроцитов изучали с помощью ротационного вискозиметра «АКР-2» (Россия).

Данные обработаны методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы «Excel» (Microsoft Office 2000). Учитывая нормальное распределение показателей, результаты представлены в виде средней (M) ± ошибка (m). Достоверность различий между группами и достоверность изменений в каждой группе оценивали при помощи t-критерия при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

У всех больных, получавших Кардиоаргинин, не отмечено каких-либо побочных реакций, связанных с его введением, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата. Анализ лабораторных показателей крови не выявил нежелательных изменений, что подтверждает безопасность Кардиоаргинина.

По данным лазерной доплеровской флоуметрии, благоприятное влияние Кардиоаргинина на сосудодвигатель-

ную функцию эндотелия микрососудов наблюдалось уже через 2 ч после его однократного внутривенного капельного введения и продолжалось до 24 ч. Так, если ОСКК на пике реактивной постокклюзионной гиперемии до введения препарата составляла в среднем  $4,0 \pm 0,23$  мл/мин·100 г ткани, то через 2 ч после введения Кардиоаргина она повысилась до  $5,34 \pm 0,29$  мл/мин·100 г, а через 24 ч составляла  $5,24 \pm 0,31$  мл/мин·100 г ткани (рис. 1). Время восстановления ОСКК к исходному уровню увеличилось с  $73,2 \pm 6,5$  с (до введения) до  $95,4 \pm 7,1$  с (через 2 ч), что также свидетельствует об улучшении сосудодвигательной функции эндотелия.

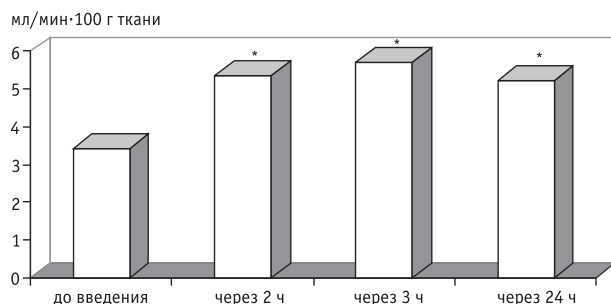


Рис. 1. Прирост ОСКК при пробе с реактивной гиперемией после однократного внутривенного капельного введения Кардиоаргина.

\* – достоверность изменения показателя после введения Кардиоаргина.

Таблица 1

Показатели ОСКК у больных пожилого возраста с ГБ II стадии до и после курсового введения Кардиоаргина ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа больных	До лечения	После лечения
ОСКК в покое, мл/мин·100 г ткани	Контрольная Основная	$1,08 \pm 0,04$ $1,0 \pm 0,03$	$1,10 \pm 0,04$ $1,09 \pm 0,02$
ОСКК на пике реактивной гиперемии после 30-секундного пережатия, мл/мин·100 г ткани	Контрольная Основная	$2,4 \pm 0,2$ $2,7 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,2$ $3,4 \pm 0,2$ *
Капиллярный резерв, %	Контрольная Основная	$165,2 \pm 9,3$ $170,6 \pm 11,2$	$173,7 \pm 8,2$ $211,9 \pm 12,2$ *
ОСКК на пике реактивной гиперемии после 3-минутного пережатия, мл/мин·100 г ткани	Контрольная Основная	$4,8 \pm 0,6$ $4,0 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,5$ $6,5 \pm 0,4$ *
Время восстановления ОСКК к исходному уровню, с	Контрольная Основная	$79,8 \pm 4,8$ $73,2 \pm 6,5$	$88,4 \pm 5,4$ $116,3 \pm 6,10$ *

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения. Больные контрольной группы получали базисную терапию, больные основной группы – базисную терапию и Кардиоаргин.

Более значительные положительные сдвиги отмечены после 10-дневного курсового введения Кардиоаргина (табл. 1).

Об этом свидетельствуют достоверное повышение ОСКК предплечья на пике реактивной гиперемии и уве-

личение времени восстановления кровотока к исходному уровню после создания реактивной гиперемии. В то же время у больных контрольной группы, получавших только базисную терапию, изменения ОСКК и продолжительность периода восстановления практически не отличались от исходного состояния. Кроме того, как видно из табл. 1, у больных повысился показатель капиллярного резерва, о чем свидетельствует увеличение пика постокклюзионной реактивной гиперемии после 30-секундного пережатия.

Полученные данные свидетельствуют о том, что курсовое введение Кардиоаргина больным пожилого возраста с ГБ способствует улучшению микроциркуляции вследствие улучшения функционального состояния эндотелия.

В выполненных нами ранее исследованиях установлена взаимосвязь между выраженностью эндотелиальной дисфункции и нарушением реологических свойств крови. Было показано, что чем выше максимальный кожный кровоток в микрососудах при пробе с пережатием (лучше эндотелиальная функция), тем ниже спонтанная и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (рис. 2). Кроме того, выявлена зависимость между максимальным кожным кровотоком в микрососудах при пробе с пережатием (эндотелиальная функция), агрегационной активностью (индекс агрегации эритроцитов) и деформационной способностью эритроцитов (индекс деформируемости эритроцитов). Чем лучше была эндотелиальная функция микрососудистого русла, тем более снижалась агрегационная активность эритроцитов и улучшалась их деформируемость.

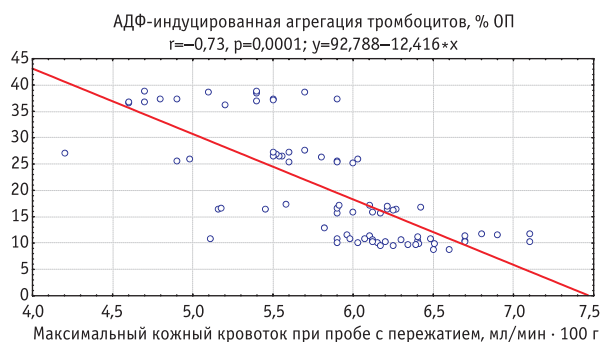


Рис. 2. Зависимость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов от эндотелиальной функции

Под влиянием Кардиоаргина отмечено улучшение реологических свойств крови, что, на наш взгляд, связано с улучшением эндотелиальной функции микрососудистого русла. Так, у получавших Кардиоаргин отмечено снижение вязкости крови (табл. 2).

Отмечено также достоверное уменьшение индекса агрегации эритроцитов и повышение индекса их деформируемости. Так, до введения Кардиоаргина они составляли  $1,21 \pm 0,02$  и  $1,02 \pm 0,01$  у.е., а после курсового лечения –  $1,14 \pm 0,01$  и  $1,06 \pm 0,02$  у.е. соответственно ( $p < 0,05$ ). У больных контрольной группы, которые получали только препараты базисной терапии, за указанный период реологические свойства крови существенно не изменились.

Таблиця 2  
Показатели вязкости крови (сПз) до и после курсового введения Кардиоаргинина

Показатель вязкости крови	Группа больных	До лечения	После лечения
Скорость сдвига 200 с <sup>-1</sup>	Контрольная Основная	3,7±0,08 3,8±0,08	3,6±0,07 3,6±0,05*
Скорость сдвига 100 с <sup>-1</sup>	Контрольная Основная	3,8±0,08 3,9±0,07	3,8±0,06 3,8±0,05
Скорость сдвига 50 с <sup>-1</sup>	Контрольная Основная	4,0±0,08 4,2±0,07	4,0±0,09 4,0±0,04
Скорость сдвига 20 с <sup>-1</sup>	Контрольная Основная	4,5±0,09 4,5±0,08	4,4±0,08 4,3±0,05*
Скорость сдвига 10 с <sup>-1</sup>	Контрольная Основная	4,6±0,10 4,7±0,08	4,7±0,08 4,4±0,04*

**Примечания:** \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным состоянием. Больные контрольной группы получали базисную терапию, больные основной группы – базисную терапию и Кардиоаргинин.

Лечение Кардиоаргинином также оказало положительное влияние на показатели агрегационной способности тромбоцитов. В группе получавших препарат наблюдалось достоверное снижение процента оптической плотности (ОП) как спонтанной, так и адреналин- и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (рис. 3). У больных контрольной группы показатели не изменились.

Таким образом, у больных пожилого возраста с ГБ курсовое введение Кардиоаргинина способствовало снижению вязкости крови, улучшению функционального состояния эритроцитов и уменьшению агрегационной способности тромбоцитов, что имеет важное значение для профилактики тромбообразования.

При выборе лекарственных средств, которые применяют в лечении больных с сердечно-сосудистой патологией, следует отдавать предпочтение комплексным препаратам, которые прямо либо опосредованно оказывают положительное влияние на сосудистый эндотелий. Особое внимание в этом плане привлекает препарат Кардиоаргинин, который обладает выраженным протекторным эффектом в отношении сосудистого эндотелия, что доказано нами при назначении его больным пожилого возраста с ГБ II стадии. Одним из основных компонентов препарата является эндогенная аминокислота L-аргинин. Аргинин является единственным субстратом для синтеза NO, который обеспечивает физиологическую вазодилатацию за счет релаксации гладких мышц сосудов, а также физиологическую ангиопротекцию путем нормализации реологических свойств крови.

Следует отметить, что в состав Кардиоаргинина кроме L-аргинина аспарагината входят диаргинина сукцинат, магния аспарагинат и калия аспарагинат. Поэтому достигнутый положительный эффект улучшения эндотелиальной функции микрососудистого русла может быть связан также с наличием указанных составляющих. Особенно это важно для лечения пожилых людей, поскольку при старении в плазме крови и тканях снижается содержание калия и магния [11, 12].

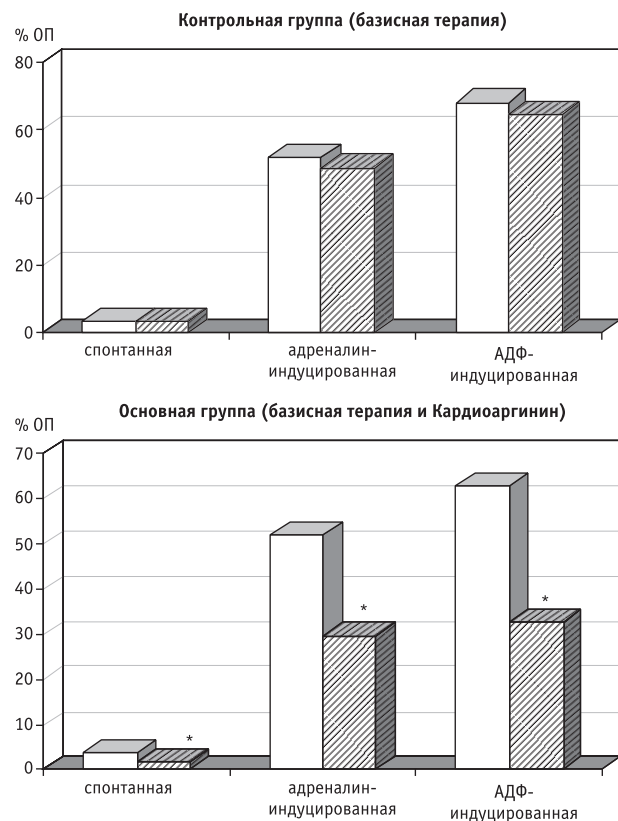


Рис. 3. Показатели агрегационной активности тромбоцитов до и после курсового введения Кардиоаргинина у пациентов пожилого возраста с ГБ. \* –  $p < 0,05$  – достоверность изменения показателя под влиянием лечения.

В то же время известно, что калий участвует в проведении импульсов по нервным волокнам, в синаптической передаче, осуществлении мышечных сокращений и поддержании нормальной сердечной деятельности [6]. При пониженном содержании калия возможно возникновение тахикардии и нарушений ритма сердца (мерцательная аритмия, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия). Особенно чувствительны к гипокалиемии пациенты, принимающие сердечные гликозиды, у которых также возможно развитие аритмий.

Магний является кофактором 300 ферментных реакций. Он незаменим в процессах поступления и расходования энергии, участвует в балансе электролитов, транспорте ионов, проницаемости мембран, нервно-мышечной возбудимости. Магний ограничивает и предупреждает чрезмерное высвобождение катехоламина при стрессе, способствует проникновению калия в клетки. Одновременный дефицит калия и магния может приводить к резистентной гипокалиемии. Поэтому комбинация этих двух макроэлементов в составе препарата Кардиоаргинин позволяет более эффективно препятствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Известно, что при старении и возраст-зависимой патологии часто развиваются гипоксические состояния [7]. В состав Кардиоаргинина входит янтарная кислота, которая повышает устойчивость к гипоксии. Кроме того, янтарная кислота издавна используется как важнейший энергетический субстрат цикла трикарбоновых кислот.

Антиоксидантное действие янтарной кислоты обусловлено ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, а также повышением содержания в мозге гамма-аминомасляной кислоты за счет шунта Робертса. Янтарная кислота в организме в целом нормализует содержание гистамина и серотонина и повышает микроциркуляцию в органах и тканях, прежде всего в мозге, не оказывая влияния на артериальное давление и показатели работы сердца [3, 34].

Таким образом, улучшение сосудодвигательной функции эндотелия и реологических свойств крови под влиянием курсового введения Кардиоаргина является фактором, который во многом определяет его терапевтическую эффективность у больных пожилого возраста с ГБ.

### Выводы

1. У больных пожилого возраста с ГБ курсовое внутривенное введение Кардиоаргина уменьшает проявления дисфункции эндотелия микрососудов.

2. Вследствие улучшения функции эндотелия курсовое введение Кардиоаргина у больных пожилого возраста с ГБ оказывает благоприятное влияние на реологические свойства крови, о чем свидетельствуют уменьшение вязкости крови, агрегационной активности эритроцитов, спонтанной, адреналин- и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, повышение деформируемости эритроцитов.

3. Улучшение функционального состояния эндотелия и реологических свойств крови определяют терапевтическую эффективность Кардиоаргина при лечении больных пожилого возраста с ГБ.

### Список литературы

1. Безруков В.В. Вікові особливості впливу L-аргініну на реактивність судинної стінки у щурів лінії Wistar / В.В. Безруков, Н.В. Сикало, О.В. Берук // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 79–82.
2. Вікові особливості порушень функції ендотелію та їх фармакологічна корекція (експериментальне дослідження) / В.В. Безруков, П.В. Сикало, О.К. Кульчицький, О.В. Ніжанковська // Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 128–135.
3. Влияние янтарнокислого калия на сосудисто-тромбоцитарный гомеостаз у больных атеросклерозом / Д.А. Назипова, О.Б. Ибрагимов, В.Ф. Богоявленский [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т. 85, № 1. – С. 24–29.
4. Волошин П.В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П.В. Волошин, В.А. Малахов, А.Л. Завгородняя. – Х., 2006. – 92 с.
5. Дужак Г.В. Вікові зміни реологічних властивостей крові та ендотеліальної функції мікросудинного русла // Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.03. «Нормальна фізіологія» / Дужак Георгій Володимирович; ДУ «Інститут геронтології АМН України». – К., 2009. – 20 с.
6. Иежица И.Н. Калий-магниевый гомеостаз: физиология, патофизиология, клинические последствия дефицита и особенности фармакологической коррекции / И.Н. Иежица, А.А. Спасов // Успехи физиологических наук. – 2008. – Т. 39, № 1. – С. 23–41.
7. Коркушко О.В. Гипоксия и старение / О.В. Коркушко, Л.А. Иванов. – К.: Наук. думка, 1980. – 276 с.
8. Коркушко О.В. Деякі механізми розвитку ендотеліальної дисфункції при старінні / О.В. Коркушко, В.Ф. Сагач, В.Ю. Лішневська // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 43–48.
9. Коркушко О.В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 5–11.
10. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – М.: Медицина, 2005. – 125 с.
11. Купраш Л.П. К вопросу о возрастных особенностях водно-электролитного обмена (клинико-экспериментальные данные) / Л.П. Купраш, В.Г. Костюченко // Геронтология и гериатрия. Ежегодник 1970–1971. – К., 1971. – С. 393–401.
12. Купраш Л.П. Некоторые особенности ионограммы плазмы крови и эритроцитов у долгожителей / Л.П. Купраш // Геронтология и гериатрия. Ежегодник 1972. – К., 1973. – С. 232–234.
13. Лішневська В.Ю. Роль дестабілізації гемоваскулярного гомеостазу в розвитку ішемії міокарда у пацієнтів старшого віку з ішемічною хворобою серця та можливості медикаментозної корекції виявлених змін: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.11. «Кардіологія» / Лішневська Вікторія Юріївна; Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України. – К., 2004. – 47 с.
14. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковая. – Х.: Торсинг, 2000. – 432 с.
15. Микроциркуляция и гемореология при старении человека / К.Г. Саркисов, О.В. Коркушко, А.С. Ступина [и др.] // Проблемы старения и долголетия. – 1998. – Т. 7, № 3. – С. 269–278.
16. Носкова Т.А. Лікувально-профілактична активність L-аргініну при гіпоксії різного типу / Т.А. Носкова, О.В. Гриців, У.М. Книш // Укр. мед. вісті. – 2003. – № 1. – С. 215.
17. Особенности NO-синтазного и аргиназного путей превращения L-аргина в сосудистой стенке крыс разного возраста / О.К. Кульчицкий, О.В. Нижанковская, Р.И. Потапенко, С.Н. Новикова // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 1. – С. 77–80.
18. Пат. 46415А України, МПК А61В5/00, А61В10/00. Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин в осіб похилого віку; Коркушко О.В., Лішневська В.Ю., Дужак Г.В.; Заявл. 11.07.2001; Опублік. 15.05.2002; Бюл. № 5.
19. Сагач В.Ф. Порушення ендотеліалейзалежних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії / В.Ф. Сагач,

- О.В. Базилук // Фізіол. журн. – 2000. – Т. 46, № 3. – С. 17–21.
20. Сагач В.Ф. Дисфункция эндотелия и сердечно-сосудистые нарушения: матеріали II міжнародної конференції «Мікроциркуляція та її вікові зміни», Київ, 22–24 травня 2002 / Інститут геронтології АМН України. – К., 2002. – С. 270–273.
  21. Фролькис В.В. Роль эндотелия в возрастных изменениях реактивности сосудов к действию физиологически активных веществ / В.В. Фролькис, О.В. Базилук, Н.В. Сыкало // Пробл. старения и долголетия. – 1993. – Т. 3, № 2. – С. 83–90.
  22. Фролькис В.В. Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы / В.В. Фролькис, В.В. Безруков, О.К. Кульчицкий. – К.: Наук. думка, 1994. – 248 с.
  23. Чижова В.П. Зміни мікроциркуляторної ланки судинного русла та функції ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу похилого та старечого віку під впливом антигіпертензивної терапії (еналаприл, амлодіпін, небіволл – довготривалі спостереження): автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.11. «Кардіологія» / Чижова Валентина Петрівна; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. – К., 2005. – 24 с.
  24. Экспериментальное изучение кардиопротекторной активности кораргина: Нац. конгрес геронтологів і геріатрів України (Київ, 11–13 жовтня 2005 р.) / В.В. Безруков, И.С. Чекман, Л.П. Купраш [и др.] // Проблемы старения и долголетия. – 2005. – Т. 14, приложение. – С. 7–8.
  25. Эффективность препарата Кораргин у пожилых больных со стабильной стенокардией I–II функционального класса / О.В. Коркушко, В.В. Шатило, В.А. Ищук [и др.] // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 4. – С. 71–79.
  26. Ceremuzynski L. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patient with stable angina pectoris / L. Ceremuzynski, C. Chamiez // Amer. J. Cardiology. – 1997. – Vol. 80. – P. 331–333.
  27. Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine / P.S. Tsao, L.M. McEvoy, H. Drexler et al. // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 2127–2182.
  28. Frolkis V.V. The Aging Cardiovascular System. Physiology and Pathology / V.V. Frolkis, V.V. Bezrukov, O.K. Kulchitsky. – New York: Springer Publishing Company, Inc., 1996. – 238 p.
  29. Halcox J. Prognostic value of coronary vascular endothelial function / J. Halcox, W. Schenck, G. Zalos // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 653–658.
  30. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress / D.G. Harrison // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 20. – P. 11–17.
  31. L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease / W.H. Yin, J.W. Chen, C. Tsai et al. // Clin Nutr. – 2005. – Vol. 24 (6). – P. 988–97.
  32. Luscher T.F. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator / T.F. Luscher, G. Noll // Atherosclerosis. – 1995. – 118. – P. S.81–S90.
  33. Lusher T.F. Biology of the endothelium / T.F. Lusher, M. Barton // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 10 (suppl 11). – P. II-3-II-10.
  34. Muscari C. Mitochondrial function and superoxide generation from submitochondrial particles of aged rat hearts / C. Muscari, M. Frascaro, C. Guarnieri, C.M. Caldarera // Biochim Biophys Acta. – 1990. – Vol. 1015, N 2. – P. 200–204.
  35. Nemathakhsh M., Haghiooylavanmard S., Mahmoodi F., Monaiemi A.R. The prevention of endothelial dysfunction through endothelial cell apoptosis inhibition in a hypercholesterolemic rabbit model: the effect of L-arginine supplementation / M. Nemathakhsh, S. Haghiooylavanmard, F. Mahmoodi, A.R. Monaiemi // Lipids in Health and Disease. – 2008. – Vol. 7. – P. 27.
  36. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis / B.S. Oemar, M.R. Tschudi, N. Godoy et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 2494–2498.
  37. Tarry W.C. L-arginine improves endothelium-dependent vasorelaxation and reduces intimal hyperplasia after balloon angioplasty / W.C. Tarry, R.G. Makhoul // Arterioscler. Thromb. – 1994. – Vol. 14. – P. 938–943.
  38. Vane J.R. Regulatory functions of the vascular endothelium / J.R. Vane, E.E. Anggard, R.M. Batting // New Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 323. – P. 27–36.
  39. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension / P.M. Vanhoutte // J. Hypertens. – 1996. – 14 (5). – P. S83–S93.
  40. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis / P.M. Vanhoutte // Eur. Heart. J. – 1997. – Vol. 18 (Suppl. E). – P. 19–29.
  41. Vita J. Endothelial function. A barometer for cardiovascular risk / J. Vita, J.F. Kearney // Circulation. – 2002. – № 6. – P. 640–642.

### **Кардіоаргінін покращує функціональний стан ендотелію і реологічні властивості крові у хворих літнього віку з гіпертонічною хворобою**

О.В. Коркушко, В.В. Шатило, Г.В. Дужак, О.В. Бондаренко

**РЕЗЮМЕ.** Мета дослідження – вивчення впливу курсового застосування препарату Кардіоаргінін на вазомоторну функцію ендотелію та реологічні властивості крові у хворих літнього віку з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії.

**Матеріали і методи.** В дослідженні взяли участь 42 пацієнта з ГХ і порушеною вазомоторною функцією ендотелію, котрих розподілили у дві групи. Хворі 1-ї групи (20 осіб) отримували інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину, 22 хворим 2-ї групи додатково внутрішньовенно крапельно вводили Кардіоаргінін (10 мл щоденно протягом 10 діб). Вазомоторну функцію ендотелію досліджували методом лазерної доплерівської флоуметрії (флуометр BLF-21D, «Transonic Systems Inc.», США) на підставі визначення об'ємної швидкості кровотоку шкіри (ОШКШ) передпліччя в стані спокою та при функціональній пробі з реактивною постішемичною гіперемією. Дисфункцію ендотелію констатували, якщо показник ОШКШ на піку реактивної гіперемії був менше 5 мл/хв·100 г тканини, а період відновлення ОШКШ після реактивної гіперемії до початкового рівня перевищував 100 с. Агрегаційну активність тромбоцитів (спонтанну, адреналін- та АДФ-індуковану) вивчали на двоканальному лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів 230LA («Біола», Росія). В'язкість крові та функціональний стан еритроцитів визначали за допомогою ротаційного віскозиметра «АКР-2» (Росія).

**Результати.** Сприятливий вплив Кардіоаргініну на вазомоторну функцію ендотелію, відзначений через 2 год після однократного внутрішньовенного введення препарату, тривав до 24 год. Курсове застосування Кардіоаргініну зменшило прояви дисфункції ендотелію мікросудин. Внаслідок цього зменшились в'язкість крові та агрегаційна активність тромбоцитів і еритроцитів, але зросла деформованість останніх, що свідчить про покращання реологічних властивостей крові.

**Висновки.** Покращання функціонального стану ендотелію і реологічних властивостей крові є чинниками, що визначають терапевтичну ефективність Кардіоаргініну при лікуванні хворих літнього віку з ГХ.

**Ключові слова:** дисфункція ендотелію, гіпертонічна хвороба, літній вік, Кардіоаргінін, корекція.

#### **Cardioarginin improves endothelium functioning and blood rheologic properties in elderly patients with hypertensive disease**

O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, G.V. Duzhak, E.V. Bondarenko

**SUMMARY.** Aim – study of the effect of course administration of Cardioarginin on the endothelium vascular-motor function and blood rheological properties in the elderly patients with stage 2 hypertensive disease (HD).

**Patients and Methods.** Altogether 42 patients suffering from HD with epithelium vascular-motor function abnormalities took part in the study. They were divided into two groups: 1<sup>st</sup> group patients (n=20) receiving ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker, and 2<sup>nd</sup> group patients (n=22) additionally receiving intravenous Cardioarginin (10 ml daily during 10 days). The endothelium vascular-motor function was studied by laser Doppler fluorometry (BLF-21D fluorometer, «Transonic Systems Inc.», USA) based on the assessment of volumetric skin blood flow rate (VSBFR) of the forearm at rest and during functional test with reactive post-ischemic hyperemia. Endothelium dysfunction was diagnosed provided the VSBFR at hyperemia peak was less than 5 ml/min·100 g tissues and the recovery period for VSBFR post reactive hyperemia exceeded 100 c by the baseline level. Platelet aggregative activity (spontaneous, adrenalin- and ADP-induced) was studied on the two-channel laser analyzer of platelet aggregation 230LA (Biola, Russia) by turbidimetry. Blood viscosity and functional state of the erythrocytes was measured by rotational viscosimeter «AKP-2» (Russia).

**Results.** Favorable effect of Cardioarginin on the endothelium vascular-motor function was registered 2 hours after single i.v. drug injection and lasted up to 24 hours. Course use of Cardioarginin reduced the epithelium dysfunction of the micro vessels. As a result, the blood viscosity decreased, the aggregation capacity of the platelets and erythrocytes was diminished and their deformity increased indicating improvement of blood rheological properties.

**Conclusion.** Improvement of the endothelium functioning and blood rheological properties determines the therapeutic effectiveness of Cardioarginin in the treatment of elderly patients with hypertensive disease.

**Key words:** endothelium dysfunction, hypertensive disease, elderly, Cardioarginin, correction.

**Адрес для переписки:**

Валерий Бониславович Шатило  
ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»,  
04114, Киев, ул. Вышгородская, 67