

ЗНАЧЕНИЕ ИСХОДНОГО УРОВНЯ АКТИВНОСТИ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ИНГИБИТОРОВ АПФ И АГОНИСТОВ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Апарина Т.В., Бритов А.Н., Дилакян Э.А., Метельская В.А., Гомазков О.А.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, НИИ биомедицинской химии РАМН, Москва

Артериальная гипертония (АГ) в сочетании с метаболическими нарушениями ускоряет развитие атеросклероза мозговых сосудов и коронарных артерий, нефро-, ретинопатии и распространенной микроангиопатии, создавая, тем самым, у больных повышенный риск развития осложнений, инвалидности и преждевременной смертности [1-3]. По определению G. Reaven, одновременное сочетание АГ, ожирения по абдоминальному типу, дислипидемии, нарушения толерантности к углеводам и инсулинорезистентности (или гиперинсулинемии) получило название «синдром X» или «метаболический синдром» [4]. Существует гипотеза, согласно которой инсулинорезистентность (ИР) и/или гиперинсулинемия представляют собой общий патогенетический механизм, метаболически связывающий АГ, нарушение обмена углеводов, дислипидемию и ожирение [5].

Основными патогенетическими механизмами формирования АГ, по-видимому, являются нарушения симпатической иннервации и изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Однако, результаты ряда исследований свидетельствуют о сопряжении изменений артериального давления (АД) и уровня инсулина плазмы (исходного или после нагрузки глюкозой) [6, 10]. Природа этиологической роли инсулина при развитии АГ связывается с инсулин-индуцированными нарушениями в нервной и ренальной системах. Повышая почечную реабсорбцию натрия (Na^+) и стимулируя симпатическую нервную систему, ИР и/или гиперинсулинемия содействуют развитию или поддержанию АГ [7-9]. Введение больших доз инсулина в эксперименте приводило к инверсии сосудистых реакций [10].

Исследования последних лет были направлены на изучение возможностей лечения особой категории больных с диагностированным метаболическим синдромом [11]. После неудачного опыта применения бета-блокаторов и тиазидовых диуретиков [12-15] особого интереса заслуживают агонисты имидазолиновых рецепторов и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Наряду со способностью снижать уровень АД, улучшать функциональное состояние эндотелия и замедлять процессы ремоделирования сердца, ингибиторы АПФ увеличивают чувствительность тканей к инсулину [16, 17] и влияют на брадикинин-индуцированную дилатацию сосудов, не меняя или даже улучшая толерантность тканей к глюкозе [18, 19]. Агонисты имидазолиновых рецепторов, стимулируя имидазолиновые рецепторы мозга, почек, поджелудочной железы, снижают активность симпатической не-

рвной системы (за счет торможения синтеза норадреналина) и проявляют отчетливый гипотензивный и метаболический эффекты [20-22]. К примеру, известно, что моксонидин улучшает толерантность тканей к глюкозе и чувствительность тканей к инсулину [23-28].

Цель данного исследования состояла в том, чтобы оценить гипотензивный и метаболический эффекты моксонидина и эналаприла в зависимости от исходной активности АПФ у больных с АГ, в сочетании с метаболическими нарушениями.

Материал и методы

В исследование включено 20 пациентов (мужчин, в возрасте 35-65 лет), страдающих гипертонической болезнью I-II стадии (по классификации МОГ/ВОЗ) и имеющих коэффициент ИР (глюкоза, мг/дл / инсулин, мкЕд/мл) < 6, при условии отсутствия у них симптоматической или злокачественной АГ, ишемической болезни сердца или выраженных органических поражений, требующих медикаментозной коррекции. Исходно и через 24 недели терапии моксонидином (препарат Цинт, фирмы «Eli Lilly», США) или эналаприлом (препарат Эднит фирмы «Gedeon-Richter», Венгрия) у всех пациентов проводились следующие исследования:

- ✓ стандартный русифицированный опросник ARIC (семейный анамнез, статус курения, потребление алкоголя, диетологический опросник, опросник Роуза, опрос о течении АГ и о сопутствующих заболеваниях);
- ✓ одномоментное, трехкратное измерение АД ртутным манометром с точностью до 2 мм рт.ст.;
- ✓ регистрация ЭКГ в покое, эхокардиография; среднесуточное мониторирование артериального давления (СМАД);
- ✓ определение в сыворотке венозной крови, взятой утром натощак после 12-часового голодания: содержание общего холестерина и триглицеридов энзиматическими методами на автоанализаторе «Airone 200» с использованием наборов фирмы Human (Германия) [29, 30], а также содержание холестерина липопротеидов высокой плотности энзиматическим методом в супернатанте, после осаждения из сыворотки липопротеидов низкой плотности [31].
- ✓ измерение активности АПФ в сыворотке крови по модифицированному методу Silverstein (Siems, Neder, Komissarova, 1985) [32];
- ✓ определение глюкозы в капиллярной крови (натощак, через 60 и 120 минут после пероральной нагрузки глю-

козой) глюкозооксидатным экспресс - анализом на глюкометре «Эксан-Г»;

- ✓ определение содержания иммунореактивного инсулина в сыворотке крови натощак, а также спустя 60 и 120 минут после пероральной нагрузки глюкозой с помощью стандартных радиоиммунологических наборов «иа-ИНС-ПГ-125 I»

Инсулинрезистентными считались пациенты, имеющие соотношение глюкоза/инсулин < 6 через 120 минут после нагрузки 75 г глюкозы (на основании расчета захвата клетками глюкозы на единицу инсулина в единицу времени после введения глюкозы per os) [33]. Наличие абдоминального ожирения определялось по отношению объема талии к объему бедер (см) > 0,9 и по значению индекса Кетле (масса тела в кг/квадрат роста в м²) > 26.

В контрольной группе из 10 человек, имеющих нормальные цифры АД и без ИР, определяли активность АПФ в сыворотке крови. Средняя величина (26,042 нмоль-гислей/мин/мл) принималась в качестве точки отсчета для дальнейшего распределения 20, включенных в исследование пациентов, в две группы: с исходно высокими (I группа - 15 пациентов) и исходно низкими (II группа - 5 пациентов) показателями активности АПФ.

На 1-м этапе исследования все 20 пациентов получали моксонидин per os, начиная с дозы 0,2 мг/сутки. При недостаточном снижении АД (систолическое АД выше 140 мм рт. ст. и/или снижение диастолического АД менее, чем на 10 мм рт. ст. от исходной величины) через 2 недели суточную дозу моксонидина увеличивали до 0,4-0,6 мг. Окончательная оценка гипотензивного эффекта, активности АПФ и ИР проводилась на 24-й неделе исследования.

На 2-м этапе исследования, после 10-дневного «отмывочного» периода, у тех же больных проводилось контрольное исследование СМАД, активности АПФ и ИР с последующим приемом эналаприла в дозе 5 мг/сутки и коррекцией суточной дозы препарата через 2 недели до 10-20 мг. Через 24 недели приема эналаприла также оценивалась степень снижения АД, активность АПФ и показатели ИР.

В амбулаторных условиях пациенты находились под врачебным контролем, самостоятельно вели дневник своего состояния и уровня АД. Переносимость препаратов оценивалась на 2-й, 12-й и 24-й неделях терапии, с учетом общего самочувствия пациентов и динамики клинических и биохимических анализов крови (показателей АСТ, АЛТ, общего билирубина, креатинина, калия).

Полученные данные обрабатывали с помощью стандартных статистических программ. Достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента для независимых выборок. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика группы исследования (табл. 1) включала: пол, возраст, исходные показатели уровня САД и ДАД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), концентрации инсулина и глюкозы в сыворотке крови через 2 часа после нагрузки глюкозой, активность АПФ, а также содержание белка и липидов. Сочетание АГ, ИР, нарушенной толерантности к глюкозе, абдоминального ожирения и дислипиде-

Таблица 1

Исходные данные гемодинамических и метаболических показателей в группе больных с метаболическим синдромом (n=20)

Характеристики	M±m	Диапазон
Пол	мужской	
Возраст, год	42,7±13,0	35-55
Рост, см	172±10	154-194
Вес, кг	78±12	68-105
Объем талии/объем бедер, см/см	0,95±0,09	0,9-0,99
САД, мм рт. ст.	169,83±11	152-177
ДАД мм рт. ст.	102,52±17	88-110
ЧСС, уд. в мин.	76±108	56-88
Глюкоза, ммоль/л	139±6,6	106-201
Инсулин, мкед/мл	60,9±7,7	13,7-74,9
Глюкоза/инсулин (инсулинорезистентность)	2,74±2,3	1,81-4,52
Белок, мг/мл	122±30	75-189
Активность АПФ, нмоль-гис- лей/мин /мл	41,64±20	9,36-60,32
Активность АПФ, нмоль-гис- лей/мин /мг	0,17±0,06	0,2-0,68
Холестерин общий, мг/дл	230±22	176-244
Триглицериды, мг/дл	164±12	157-194
сс-холестерин, мг/дл	49±7	32-56

мии в исследуемой группе подтверждало наличие у пациентов метаболического синдрома.

Анализ гипотензивного эффекта использованных препаратов проводился с помощью СМАД. Параметры суточного профиля АД (рис. 1) свидетельствовали о том, что моксонидин и эналаприл достоверно снижали АД на 12-й и 24-й неделях лечения, однако гипотензивный эффект эналаприла был более выражен уже к 12-й неделе, а моксонидина - к 24-й неделе приема препарата. Активность АПФ через 24 недели снижалась после приема моксонидина - на 27%, а после приема эналаприла - на 18%. При этом в расчет брались как значения «удельной» (нмоль-гис-лей/мин/мг) активности АПФ, так и «объемной» (нмоль-гис-лей/мин/мл) активности фермента сыворотки.

После распределения всех 20 пациентов на группы с исходно высокими (I группа-15 человек) и исходно низкими (II группа-5 человек) значениями активности АПФ эффективность лечения моксонидином и эналаприлом оказалась различной (рис. 2). При учете исходных показателей активности АПФ в I группе пациентов моксонидин снижал уровень активности фермента на 38%, эналаприл - на 25%, тогда как во II группе на 15% и 11%, соответственно. Однако следует отметить, что показатели активности АПФ после «отмывочного» периода не повышались

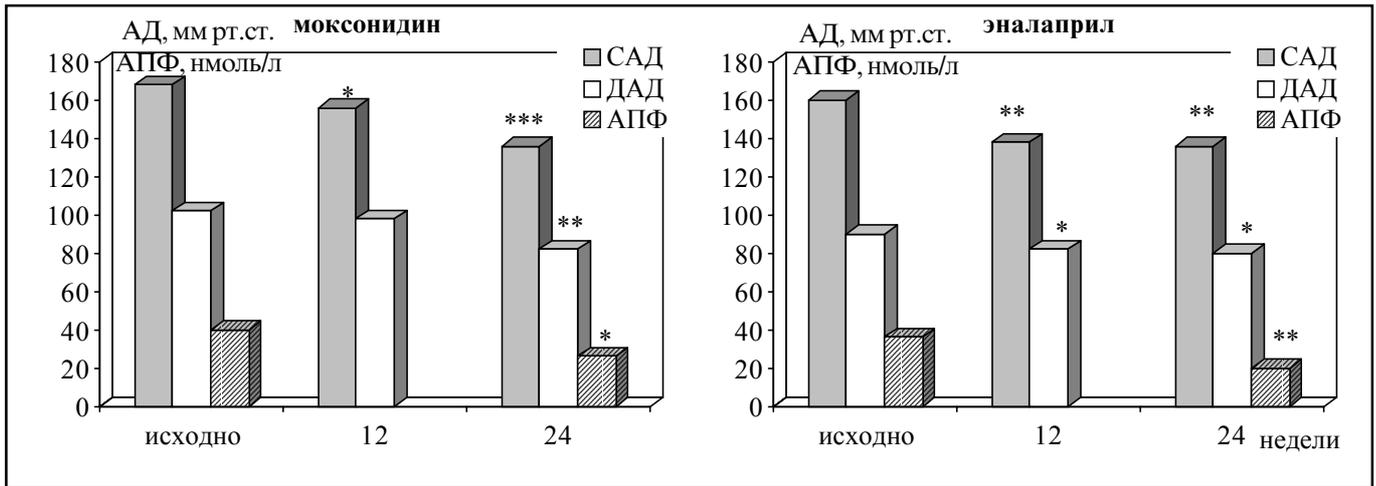


Рис. 1. Динамика артериального давления и активности АПФ у больных с метаболическим синдромом через 12 и 24 недели лечения моксонидином или эналаприлом

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

до исходных (до лечения моксонидином) величин, и снижение активности фермента эналаприлом оценивалась с учетом уже сниженной активности АПФ.

Таким образом, после применения моксонидина активность АПФ существенно уменьшалась в обеих группах; эналаприл, в свою очередь, снижал активность АПФ только в группе с исходно высокой активностью фермента. Сравнение показателей «удельной» и «объемной» активности АПФ показало, что в расчет следует брать изменения «объемной» активности. Пересчет этих цифр на содержание общего белка в сыворотке крови больных с ме-

таболическим синдромом затушевывает картину динамики активности АПФ.

Особый интерес представляют изменения гемодинамических и метаболических показателей после применения моксонидина и эналаприла с учетом исходных значений активности АПФ (табл.2). Оказалось, что в I группе после лечения эналаприлом уровень САД снизился на 18%, ДАД - на 15%, а после приема моксонидина, соответственно, на 15% и 14%. Однако во II группе эналаприл практически не влиял на уровень АД, тогда как моксонидин, несмотря на исходно низкий уровень активности АПФ, снижал САД - на 25%, ДАД - на 21%. Кроме того, только моксонидин уменьшал ИР в I группе - на 39%, а во II группе - на 23%; при этом уменьшение индекса ИР происходило как за счет улучшения толерантности к глюкозе, так и за счет снижения концентрации инсулина в плазме крови в ответ на вводимую глюкозу. Эналаприл не менял исходные значения метаболических показателей, т.е.

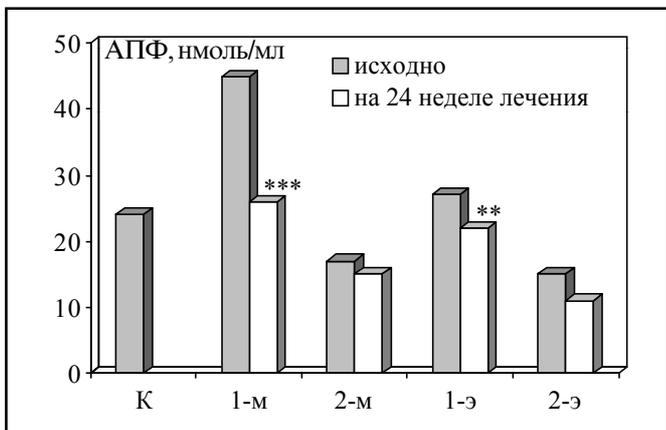


Рис. 2. Динамика активности АПФ в сыворотке крови больных в зависимости от исходных значений активности фермента через 24 недели приема моксонидина или эналаприла

Примечание: К - контрольная группа (среднее значение активности АПФ у лиц с нормальными цифрами артериального давления); 1-м - пациенты с исходно высокими значениями активности АПФ, леченные моксонидином; 2-м - пациенты с исходно низкими значениями активности АПФ, леченные моксонидином; 1-э - пациенты с исходно высокими значениями активности АПФ, леченные эналаприлом; 2-э - пациенты с исходно низкими значениями активности АПФ, леченные эналаприлом; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Таблица 2

Изменения гемодинамических и метаболических показателей (%) у пациентов с исходно высокой (I группа) и исходно низкой (II группа) активностью АПФ после лечения моксонидином или эналаприлом

Показатели	I группа (АПФ > 26,04 нмоль/мл)		II группа (АПФ < 26,04 нмоль/мл)	
	Моксонидин	Эналаприл	Моксонидин	Эналаприл
САД, мм рт. ст.	-15	-18	-25	-7
ДАД, мм рт. ст.	-14	-15	-21	-8
ЧСС, уд. в мин.	-14	-7	-10	-5
Глюкоза сыв. после нагрузки глюкозой, мг/дл	-16	+2	-15	-4
Инсулин сыв. после нагрузки глюкозой, мкед/мл	-29	+4	-22	+10
ИР (глюкоза/инсулин) после нагрузки глюкозой	+39	-9	+23	+6
Активность АПФ, нмоль-гис-лей/мл	-38	-25	-15	-11
Активность АПФ, нмоль-гис-лей/мин/мг	-17	-26	-1	-4

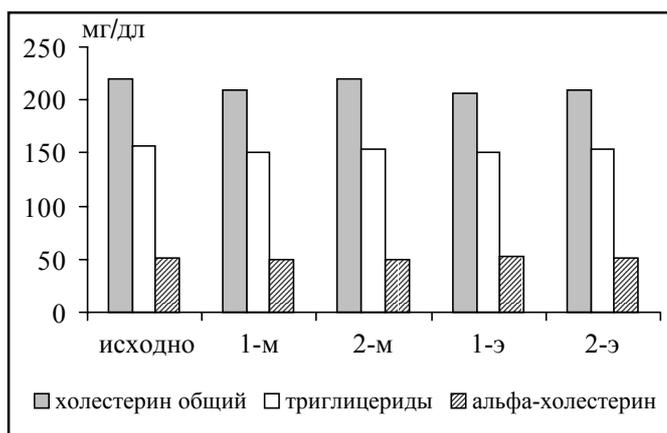


Рис. 3. Динамика липидов крови после 24-недельного применения моксонидина или эналаприла у больных с метаболическим синдромом, в зависимости от исходных значений активности АПФ

Примечание: 1-м - пациенты с исходно высокими значениями активности АПФ, леченные моксонидином; 2-м - пациенты с исходно низкими значениями активности АПФ, леченные моксонидином; 1-э - пациенты с исходно высокими значениями активности АПФ, леченные эналаприлом; 2-э - пациенты с исходно низкими значениями активности АПФ, леченные эналаприлом.

не влиял на ИР в исследуемых группах.

Моксонидин и эналаприл также не влияли на уровень общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности, независимо от исходных значений активности АПФ (рис. 3)

Обсуждение результатов

ИР и/или гиперинсулинемия выступает как множественный фактор, приводящий к развитию сердечно-сосудистой патологии. В качестве патогенетических механизмов рассматриваются: активация Ca^{2+}/Na^{+} насосов, влияние на мембранный обмен K^{+} , что обуславливает васкулопатию и сосудистую гиперреактивность по отношению к норадреналину и ангиотензину-II. Нарушения обмена внутриклеточных катионов в гладкомышечных клетках сосудов и вазоконстрикция ухудшают эндотелиальную функцию сосудов и приводят, в конечном счете, к развитию АГ [5]. По данным Cardillo С. [34], при инсулинорезистентных-гиперинсулинемических состояниях, таких, как эссенциальная гипертония, ожирение, инсулиннезависимый сахарный диабет, ухудшается эндотелий-зависимая вазодилатация из-за сниженной активности NO-синтазы и увеличенного высвобождения вазоконстрикторных простагландинов. Циркулирующий в скелетной мускулатуре инсулин стимулирует синтез как эндотелина – мощного вазоконстриктора, так и NO, обладающего вазодилатирующим действием [35]. Равновесие между функционированием этих двух субстанций и определяет патофизиологию развития АГ и атеросклероза при инсулинорезистентных состояниях, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией [36]. По данным Оrie L.H., инсулин может влиять на развитие АГ за счет: увеличения адренергической активности, воздействия на мембранный насос в гладкомышечных клетках (увели-

чивая поступление Na^{+} и Ca^{2+} в клетку и вызывая, тем самым, вазоконстрикторную стимуляцию), а также развития сосудистой резистентности за счет непосредственного влияния на рецепторы к ангиотензину-I (АТ-I-рецепторы) [37].

Выбирая терапию для лечения больных с метаболическим синдромом, необходимо учитывать различное влияние фармакологических препаратов на «мишени» важнейших патогенетических механизмов АГ, сочетающейся с метаболическими нарушениями. Вероятно, что в патогенезе инсулин-индуцированной гипертонии определяющую роль играет ангиотензин-II [38]. Позитивный результат был получен после применения ингибиторов АПФ при сахарном диабете [16-18], однако, согласно данным другого исследования, применение каптоприла не имело какого-либо существенного влияния на чувствительность тканей к инсулину [19]. Возможно, что влияние различных ингибиторов АПФ на чувствительность тканей к инсулину оказывается неодинаковым; оно зависит от изменений функций эндотелия, мышечного кровотока и эффективности физиологически активных субстанций.

Агонисты имидазолиновых рецепторов, снижая активность симпатической нервной системы и стимулируя имидазолиновые рецепторы головного мозга, почек и поджелудочной железы, вызывают уменьшение гликогенолиза и липолитической активности поджелудочной железы, а также увеличивают захват глюкозы клетками и содержание в них гликогена [20,21]. Эти эффекты приводят к повышению толерантности тканей к глюкозе и повышению чувствительности к инсулину. В эксперименте эндогенный лиганд имидазолиновых рецепторов - агматин (декарбоксилированная форма аргинина) - обладал инсулиноподобным действием, увеличивая захват глюкозы клетками и снижая продукцию лактата; при этом отмечались выраженный гипотензивный и метаболический эффекты [27]. Подобные реакции продемонстрированы при использовании моксонидина - как в эксперименте, так и в клинических исследованиях. По данным Henriksen, у инсулинорезистентных животных ингибиторы АПФ и моксонидин в равной степени увеличивали активность инсулина в ответ на нагрузку глюкозой [20].

Сопряженность симпатической нервной системы, РААС и «мишеней» действия моксонидина и эналаприла представлены на рис.4. Уровень ангиотензина-II регулируется активностью АПФ, который метаболизирует образование активного пептида из ангиотензина-I. Таким образом, активность РААС контролируется, в конечном счете, эналаприлом (ингибитором АПФ).

Функциональным проявлением увеличенной симпатической активности оказывается выброс норадреналина из нервных окончаний, увеличение тонуса резистивных сосудов и повышения системного АД. Эти реакции контролируются имидазолиновыми рецепторами, стимуляция которых моксонидином приводит к понижению функциональной активности всех перечисленных звеньев симпатической нервной системы. Это, в конечном итоге, ведет к снижению гликогенолиза, повышению захвата глюкозы клетками и чувствительности тканей к ин-

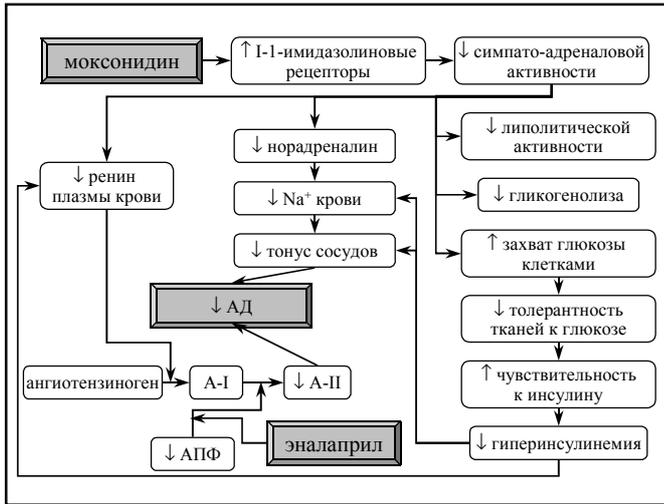


Рис. 4. Соотношение симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. «Мишени» действия моксонидина и эналаприла.

сулину и, как следствие, препятствует развитию АГ. Таким образом, выявляются два независимых, однако сопряженных, звена регуляции АД: 1) через РААС, где влияние ангиотензина-II является конечным фактором; 2) через регуляцию симпатической нервной системы, где имеет место непосредственное влияние на тонус сосудов, а также опосредованное - через ИР.

В нашем исследовании терапевтические эффекты агониста имидазолиновых рецепторов (моксонидина) и ингибитора АПФ (эналаприла) оказывались неодинаковыми у пациентов с различным исходным (до лечения) уровнем АПФ в крови. При этом моксонидин, улучшая толерантность тканей к глюкозе и чувствительность к инсулину, снижал ИР в группе с исходно высокой активностью АПФ в большей мере, чем у пациентов с исходно низкой активностью фермента. Эналаприл, достоверно снижая уровень АД у пациентов с метаболическим синдромом, не влиял

на толерантность тканей к глюкозе и инсулину и, соответственно, на ИР в целом. Активность АПФ после терапии эналаприлом достоверно уменьшалась в группе с исходно высокой активностью АПФ и не изменялась в группе с исходно низкой ферментативной активностью.

Выводы

- 1) Лечение моксонидином и эналаприлом у больных с метаболическим синдромом в течение 24-недель приводит к достоверному снижению систолического и диастолического АД и различным изменениям активности АПФ в сыворотке крови.
- 2) При учете исходного уровня активности АПФ у пациентов с метаболическим синдромом эффективность применения моксонидина и эналаприла оказывается различной:
 - а. в группе пациентов с исходно низкой активностью АПФ моксонидин более эффективно снижает САД и ДАД, однако менее выражено влияет на показатели ИР, чем в группе больных с исходно высокой активностью АПФ.
 - б. влияние эналаприла на уровень АД более выражено у больных с исходно высокой активностью АПФ; влияние ингибитора на показатели ИР одинаково низкое в обеих группах.
- 3) При выборе гипотензивной терапии у больных с метаболическим синдромом целесообразен учет исходного уровня активности АПФ.
- 4) Характеристика метаболического синдрома и проявление АГ, вследствие нарушения нормального соотношения РААС и симпатической нервной системы, корректируется воздействием на основные фармакологические «мишени»: I-1-имидазолиновые рецепторы (моксонидин) или активность АПФ (эналаприл). Нормализация соотношения РААС и симпатической нервной системы, определяющих уровень АД, сопряжена также с нормализацией чувствительности тканей к инсулину у больных с метаболическим синдромом.

Литература

1. Mogensen C.E., Hansen K.W. Preventing and postponing renal disease in insulin-dependent diabetes by glycemc and non-glycemc intervention. // *Contrib Nephrol* 1990; 78: 73-100.
2. Gall M.A., Passing P., Skott P., et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulindependent) diabetic patients. // *Diabetologia* 1991; 34:655-661.
3. Ritz E., Hasslacher C, Mann J., Guo Ji-Zhen. Hypertension and vascular disease as complications of diabetes. // *J.Hypertension* 1997; 7:233-240
4. Reaven GM. Role of insulin in human disease. // *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
5. Ю.В. Зимин. Артериальная гипертония при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения. // *Кардиология* 1997; 11:81-90.
6. H. Laragh, B.M. Brenner. *J. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and treatment.* New York: Raven Press 1990; 1703-1715
7. Isfan NW, Plaisted CS, Bistrrian BR, Blakburn GL. Insulin resistance versus insulin secretion in hypertension of obesity. // *J. Hypertension* 1992; 19: 385-392.
8. Ferrannini, Andrea N. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia and Blood pressure. // *J. Hypertension* 1997; 30(5):1144-1149.
9. Caro J.F. Insulin resistance in obese and nonobese man. // *J.Clinical Endocrinology Metabolism* 1991; 73: 691-695.
10. W.Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonnadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. // *N.Engl.J.Med.* 1987; 317: 350-357.
11. Lithell H. Effect of antihypertensive drugs in insulin, glucose and lipid metabolism. // *Diabetes Care* 1991; 14: 203-209.
12. Weinberger ME. Antihypertensive therapy and lipids. Evidence, mechanisms and implications. // *Arch.Intern.Med.* 1985;145:1103-1105.
13. Cutler R. Effects of antihypertensive therapy on lipid metabolism. // *Am. J. Cardiol* 1983; 51:628-631.
14. Kaplan NM. Problems with the use of diuretics in the treatment of hypertension. // *Am. J. Nefrol.* 1986; 6:1-5.
15. KnocheJ. Diuretic-induced hypokalemia. // *Am.J.Med.* 1984;77:18-27.
16. Te-Chao F., Wann-Chu H. Role of angiotensin II in Hyperinsulinemia-induced hypertension in rats. // *J. Hypertension* 1998; 16(2,Part 1): 1767-1771.

17. Lender D, Arauz-Pacheco C, Breen L, et al: A Double Blind Comparison of the Effects of Amlodipin and Enalapril on Insulin Sensitivity in Hypertensive Patients. // Am. J. Hypertension 1999; 12:298-303.
18. Takezako T, Saku K, Zhang B, et al. Angiotensin I Converting Enzyme Gene Polymorphism and Insulin Resistance in Patients with Angina Pectoris. // American J. Hypertension 1999; 12:291-297.
19. MJA Saad, Univ Estadual Campinas. Effect of captopril, losartan and bradykinin on early steps of insulin action. // Diabetes 1997; 46(12):1950-1957.
20. Henriksen et al. Imidazoline Receptors and Muscle Glucose Transport. // J. Hypertension 1997;30(6):1559-1567.
21. Bousquet P, Dontenwill M, Greney H, et al. Imidazoline receptors: an update. // J. Hypertension 1998;16(Suppl 3):S1-S5.
22. Ernsberger P., Separovic D., Kester M. Imidasoline I-1-receptor as a therapeutic target in hypertension and syndrome X. Imidasoline I-1-Receptor Agonists: New Date On Hypertension and related Pathologies. - XVIII Congress of the ESC. -Abstracts. -Birmingham, August 28, 1996.
23. Faulds D. Moxonidine: a review of its pharmacology , and its therapeutics use in essential hypertension. // Drugs 1992; 44: 993-1012.
24. Brian NC Prichard, Barrie R. Graham and Chris WI Owens. Moxonidine: a new antiadrenergic agent. // J. Hypertension 1998;17:344-350
25. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensive. // J. Hypertension 1999; 17 (Suppl 3): S29-S35.
26. Litthel H. Consideration in treatment of insulin - resistance and related disorders with a new sympatholytic agent. - Imidasoline I-1-Receptor Agonists: New Date On Hypertension and related Pathologies. - XVIII Congress of the ESC.
27. Kaan CE, Bruckner R, Frohly P et al. Effects of agmatinne and moxonidine on glucose metabolism: An integrated approach towards pathophysiological mechanism in cardiovascular metabolic disorders. // J. Cardiovascular Risk Factors 1995; (5,Suppl.): 19-27.
28. Watanabe K, Seriya M, Takasci Kameoka et al. Relationship between insulin resistance and cardiac sympathetic nervous function in essential hypertension. // J. Hypertension 1999; 17:1161-1168.
29. Bucolo G., David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. // Clin.Chem. 1973; 19:476-479.
30. Roeschlau P, Berndt E, Gruber W. Enzimatische bestimmung des desant cholesterines in serum. // Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 1974; 12: 226-229.
31. Assmann G, Schriewer H, Schmitz G, Hedele E. Quantification of high density lipoprotein cholesterol by precipitation with phosphotungstic acid/ MgCk. // Clin.Chem. 1983; 29: 2025-2029.
32. Stems WE, Heder G, Komissarova NW. Vertahren zur Bastimmung des Angiotensin - Converting Enzymes. // Z. Med. Labor. Diagn. 1985;26:232-234.
33. Metelskoya V, Serolyuk A, Mamedov M, Konstantinov V, Perova N, Oganov R. Insulin resistance markers for coronary heart disease high risk subject selection. In: Advances in lipoprotein and Atherosclerosis Research, Diagnostics and Treatment. // Gustav Fischer. 1997: 192-195.
34. Cardillo C, Nambi S, Crescence M et al. Insulin Stimulates Both Endothelin and Nitric Oxide Activity in the Human Forearm. // Circulation 1999; 100:820-825.
35. Yang X, Liu Y, Edward G. et al. Endothelial Nitric Oxide Gene Knockout Mice. // J. Hypertension 1999; 34: 24-30.
36. Hayakawa H, Rajj L. Relationship between hypercholesterolaemia, endothelial dysfunction and hypertension. // J. Hypertension 1999;17:611-619.
37. Opie LH. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. / University of Cape Town Press 1999; 236.
38. Mutter DN, Fischli W, Clozel J et al. Local Angiotensin II Generation in the Rat Heart. / University of Cape Town Press 1999; 244-256.

Поступила 18/05-200

* * *