

Коррекция эндотелиальной дисфункции с использованием фитоэстрогенов из культуры клеток растения *Dioscorea Deltoidea*

М.В.Корокин, А.М.Носов, Т.Г.Покровская, Е.Б.Артюшкова, М.В.Покровский,
В.И.Кочкаров

Курский государственный медицинский университет, Курск

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, фитоэстрогены, овариэктомия, гипоестрогенное состояние.

Взаимосвязь между менопаузой и риском заболеваний сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССС) была изучена во многих исследованиях, большинство из которых обнаружили рост встречаемости данной патологии после менопаузы [2, 4].

Прогрессирующая утрата гормональной активности обуславливает формирование нарушений липидного спектра, которые несомненно влияют на увеличение риска развития заболеваний ССС. Наряду с изменениями липидного профиля в периоде менопаузы происходят изменения в сосудах: снижается продукция простациклина, увеличивается уровень эндотелина, снижается эндотелиально зависимая вазодилатация [3].

Целью настоящего исследования явилось изучение эндотелиотропных эффектов фитоэстрогенов из культуры клеток растения *Dioscorea Deltoidea* (Институт физиологии растений РАН, г. Москва) при моделировании гипоестроген-индуцированной экспериментальной эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы. Моделирование гипоестроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции проводились на самках крыс Wistar массой 200-300 г. Для моделирования данной патологии крыс наркотизировали этиналом натрия (50 мг/кг) и проводили билатеральную овариэктомию (n=10 животных, группа «Контроль»). Животным интактной группы производилась ложная операция

Динамика показателей АД у крыс при моделировании дисфункции эндотелия и ее коррекции с использованием диоскореи

Таблица 1

Группы животных	Фармакологическая проба	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	СрАД, мм. рт. ст.
Интактные	Исходные	128,1 ± 6,0	95,7 ± 4	106,5 ± 4,6
	АХ	83,9 ± 4,8	41,9 ± 2,2	55,8 ± 2,2
	НП	91,0 ± 4,6	48,5 ± 2,9	62,7 ± 3,2
Получавшие в течение 6 недель 0,9% р-р NaCl (контроль)	Исходные	160,0 ± 6,2	124,9 ± 5,5	136,6 ± 5,6
	АХ	91,8 ± 8,0	57,3 ± 7,1	68,8 ± 7,3
	НП	87,4 ± 7,5	57,8 ± 6,6	67,7 ± 6,1
Получавшие в течение 6 недель диоскорею (1мг/кг)	исход	144,5 ± 5,9	114,9 ± 5,4	124,8 ± 5
	АХ	68,1 ± 2,5	41,9 ± 2,7	50,6 ± 2
	НП	90,0 ± 4,3	62,5 ± 4,8	71,7 ± 6,8

без удаления яичников (n=10 животных).

Диоскорею вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг в течение 6 недель, начиная с дня, следующего за днем проведения операции. Интактным животным и животным контрольной группы вводили внутривенно 0,9% NaCl в том же объеме. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли у крыс с помощью датчика P23ID "Gould" США, АЦП L-154 и компьютерной программы "Bioshell" в исхо-

де, а также на фоне ряда функциональных проб.

Результаты. Для оценки эффективности эндотелийзависимых реакций (ЭЗР) нами исследована функциональная проба с введением дозы 40 мкг/кг ацетилхолина (АХ). Внутривенное введение ацетилхолина в течение 3-5 сек приводило к резкому падению артериального давления достигающего пика у интактных животных для систолического давления (САД) 83,9 ± 4,8 мм рт.ст., для диастолического давления (ДАД) – 41,9 ± 2,2 мм рт. ст. (табл. 1) при этом в течение первых 2-3 сек развивалась резкая брадикардия до 130-150 ударов в минуту.

Показатели эндотелиальной дисфункции в группах крыс получавших диоскорею в дозе 1 мг/кг.

Таблица 2

Группы животных	Функциональные пробы	ΔСр.АД сосудистой реакции (мм рт.ст.)	Время сосудистой реакции (сек.)	Интеграл сосудистой реакции (усл.ед)	Коэффициент эндотелиальной дисфункции
Интактные	АХ	77,9 ± 4,8	43,6 ± 2,2	1673,6 ± 132,4	0,8 ± 0,11
	НП	64,0 ± 5	40,2 ± 2,4	1338,1 ± 121,1	
Получавшие в течение 6 недель 0,9% р-р NaCl (контроль)	АХ	57,4 ± 4,2	33,1 ± 4,4	1022,5 ± 131*	2,1 ± 0,2*
	НП	89,0 ± 6,7	52,5 ± 1,7	2157,3 ± 167*	
Получавшие в течение 6 недель диоскорею (1мг/кг)	АХ	77,5 ± 4,1	42,4 ± 2,2	1501,2 ± 189,3**	1,2 ± 0,1**
	НП	70,0 ± 4	45,7 ± 3,8	1779,6 ± 253,2**	

Примечание * - p<0,05- в сравнении с группой интактных животных,

** - p<0,05- в сравнении с группой животных получавших L-NAME

Восстановление АД происходило в среднем за $43,6 \pm 2,2$ сек. после нормализации сердечного ритма. Именно этот интеграл нами принимался как сосудистый компонент реакции на АХ и использовался для дальнейших расчётов (табл. 2).

Эндотелийнезависимая реакция (ЭНЗР) оценивались посредством фармакологической пробы с введением нитропруссид (НП) в дозе 30 мкг/кг (табл. 1). При этом интеграл (площадь над кривой восстановления) использовалась нами в дальнейших расчётах и определялась исходным уровнем артериального давления (чем выше уровень исходного артериального давления, тем больше абсолютная величина его падения, а следовательно и интеграл) и временем его восстановления (табл.2).

Через 6 недель, после проведения самкам крыс Wistar билатеральной овариэктомии имело место достоверное снижение интеграла (реакция восстановления АД после введения АХ) до $1022,5 \pm 131$ (табл.2). Напротив, ЭНЗР, являющаяся отражением реакции на введение НП, увеличилась у животных с экспериментальной эндотелиальной дисфункции и её интеграл составил соответственно $2157,3 \pm 167$ усл.ед. (табл.2).

Такая принципиальная разница в ЭЗР и ЭНЗР реактивности животных, закономерно привело нас к необходимости выведения специального коэффициента, характеризующего степень эндотелиальной дисфункции - далее «коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД)», являющегося отношением интеграла ЭНЗР восстановления АД в ответ на введение НП к интегралу ЭЗР восстановления АД в ответ на введение АХ.

Мы рассчитывали КЭД у каждого животного интактной группы, и крыс после моделирования патологии и получили следующие значения КЭД: $0,8 \pm 0,1$ у интактных и $2,1 \pm 0,2$ у животных, с экспериментальной дисфункцией эндотелия (табл. 1).

При коррекции гипостероженного состояния ежедневным, в течении 6 недель, внутривбрюшинным введением диоскореи в дозе 1 мг/кг КЭД

составил $1,0 \pm 0,1$

Сравнение показателей абсолютного снижения САД, ДАД, Ср.АД, времени падения, восстановления, их скоростные характеристики при проведении фармакологических проб с АХ и НП не выявили достоверных информационных различий в абсолютных значениях показателей АД между собой, что затрудняет объективную оценку вклада именно нарушения продукции оксида азота при данной экспериментальной модели эндотелиальной дисфункции (табл.1).

Таким образом, коэффициент эндотелиальной дисфункции является наиболее информативным показателем, отражающим нарушение обмена оксида азота в условиях его экспериментального дефицита, а фуростаноловые гликозиды из культуры клеток растения *Dioscorea deltoidea* предотвращают развитие гипостероген индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте снижая показатель КЭД до уровня такового у интактных животных.

Литература

1. Галаган М.Е. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо-и эндогенных источников / М.Е.Галаган, А.В.Широколова, А.Ф. Ванин // *Вопр. мед. химии.* – 1991. Т.37, № 1. С. 67-70.
2. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension/ J.A. Panza, A.A. Quyyumi, J.E. Brush, S.E. Epstein // *N Engl J Med.* – 1990. Vol. 323. P. 22–27.
3. Stimpel M. Hypertension after Menopause/ Stimpel M., Zanchetti A., Walter de Gruyter // Berlin-New York. – 1997.
4. The effect of antihypertensive therapy on responsiveness to local intrarterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with essential hypertension / D. Lyons, J. Webster, N. Benjamin // *J Hypertens.* – 1994. Vol.12. P. 1047–1053.
5. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension / J.B.Larsen, S.Rajagopalan, Z.Galis et al. // *Circulation.* – 1997. Vol. 95. P. 588-593.

To the question of correction of endothelial dysfunction with use phytoestrogens from culture of cells of plant *dioscorea deltoidea*

M.V.Korokin, A.M.Nosov, T.G.Pokrovskaya, E.B.Artjushkova, M.V.Pokrovskiy, V.I.Kochkarov

Kursk State Medical University, Kursk

Key words: endothelial dysfunction, phytoestrogens, ovariectomy, hypo estrogen a condition.

It is carried out research endothelioprotective actions furostanole glycosides from culture of cells of plant *Dioscorea Deltoidea* (Institute of physiology of a plant of the Russian Academy of Science) conditions hypoestrogen the induced experimental dysfunction of an endothelium. Phytoestrogens from culture of cells of plant *Dioscorea deltoidea* prevent development hypoestrogen the induced endothelial dysfunction in experiment.