

Исследование эндотелиопротективного эффекта L-аргинина и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном

Т.Г.Покровская, В.И.Кочкаров, М.В.Покровский, Л.М.Даниленко, Е.Б.Артюшкова, В.А.Метельская, Н.Г.Гуманова, Ю.П.Клявс, М.М.Корнеев, М.С.Брусник

Курский государственный медицинский университет, Курск

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, оксид азота, L-NAME, L-аргинин, эналаприл, лозартан.

Имеющиеся сведения о метаболизме L-аргинина дают возможность сделать заключение о конкурентном характере биотрансформации этой аминокислоты, поэтому изучение выраженности эндотелиопротективных эффектов L-аргинина на модели L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота является актуальным для решения проблем фармакотерапии ЭД [1, 2, 5]. Также интересным представляется оценить возможность усиления эндотелиопротективных свойств эндотелиотропных гипотензивных средств (ингибиторов АПФ, блокаторов АТ1-рецепторов) L-аргинином.

Целью исследования было проведение оценки эндотелиопротективного эффекта L-аргинина и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном калия в эксперименте.

Материалы и методы. Моделирование L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота осуществляли ежедневным внутрибрюшинным введением N-нитро-L-аргинин метилового эфира (L-NAME) в течение 7 дней крысам-самцам Wistar массой 250-300 г. в дозе 25 мг/кг (1 группа, n=10). На фоне введения L-NAME осуществляли ежедневное внутрибрюшинное введение L-аргинина в дозе 200 мг/кг - 2 группа (n=10), внутрижелудочное введение эналаприла малеата в дозе 0,5 мг/кг - 3 группа (n=10), внутрижелудочное введение лозартана калия 6 мг/кг - 4 группа (n=10), а также комбинаций L-аргинина и эналаприла в тех же дозах - 5 группа (n=10) и L-аргинина и лозартана соответственно - 6 группа (n=10). На 7 день от начала эксперимента под наркозом (этамивал натрия 50 мг/кг) вводили катетер в правую сонную артерию для регистрации показателей гемодинамики - систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), которые измеряли непрерывно посредством датчика и компьютерной программы "Bioshell". Исследовали соотношение выраженности эндотелийнезависимой (ЭНЗВ) и эндотелийзависимой (ЭЗВ) вазодилатации с внутривенным введением нитропруссид натрия (30 мкг/кг) и ацетилхолина (40 мкг/кг) соответственно с выведением коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) по методике, описанной нами ранее.[4].

Для определения биохимических маркеров использована модификация метода определения стабильных метаболитов NO, позволяющая проводить одноэтапное количественное определение

суммарных нитратов и нитритов. Уровень экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (e-NOS) определяли в клеточном лизате по методу Хендриксона [3].

При морфометрии сердца использован метод раздельного взвешивания миокарда с определением диаметра кардиомиоцитов.

Результаты и обсуждение. При определении соотношения ЭНЗВ и ЭЗВ у каждого животного интактной группы и крыс после моделирования блокады NO-синтазы и получили разницу данного показателя в 5 раз - соответственно $1,1 \pm 0,1$ у интактных и $5,4 \pm 0,6$ у животных, получавших L-NAME. Этот показатель, названный коэффициентом эндотелиальной дисфункции и является отражением степени коррекции эндотелиальной дисфункции. В группах, получающих медикаментозное лечение показатели КЭД распределились следующим образом: в группе с L-аргинином - $2,5 \pm 0,1$, эналаприлом - $3,3 \pm 0,2$, лозартаном - $2,3 \pm 0,1$, L-аргинином + эналаприлом - $2,6 \pm 0,1$, L-аргинином + лозартаном - $1,7 \pm 0,1$, что свидетельствует об аддитивном эффекте L-аргинина в отношении эндотелиопротекции.

При регистрации показателей гемодинамики была выявлена значительная артериальная гипертензия в 1-й группе животных, которая компенсировалась во всех группах, получающих медикаментозную коррекцию, но целевые уровни артериального давления (АД) были достигнуты только в 4-й группе (рис. 1, рис. 2).

Концентрация нитрит-ионов (NOx) у животных, получавших L-NAME, составила $61,2 \pm 3,6$, тогда как у интактных - $114,1 \pm 4,1$, во 2-й группе - $115,1 \pm 4,9$, в 3-й - $67,8 \pm 4,0$, в 4-й - $68,9 \pm 3,9$, в 5-й - $95,4 \pm 5,7$, в 6-й - $99,4 \pm 5,9$ мкмоль/л. Оценка экспрессии эндотелиальной NO-синтазы в % от контроля сывороткой животных, получавших L-NAME и указанные препараты и их комбинации выявила следующие показатели: интактные животные - $72,9 \pm 3,8$, 1-я группа - $21,4 \pm 4,7$, 2-я группа - $36,5 \pm 4,7$, 3-я группа - $42,2 \pm 3,6$, 4-я группа - $43,3 \pm 3,8$, 5-я группа - $40,1 \pm 3,7$, 6-я группа - $43,3 \pm 4,1$.

Морфометрия диаметра кардиомиоцитов выявила существенные преимущества L-аргинина и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном в способности предотвращать гипертрофию кардиомиоцитов. Так, диаметр кардиомиоцитов составил в группе животных, получавших L-NAME - $18,4 \pm 1,1$, в группе интактных - $9,1 \pm 1,1$, в группе с введением

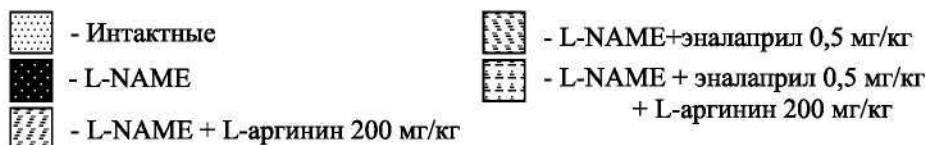


Рисунок 1. Влияние комбинированного использования L-аргинина и эналаприла на АД систолическое и АД диастолическое при моделировании L-NAME (25 мг/кг внутривенно однократно в течение 7 дней) индуцированного дефицита NO.

Примечание: * - при $p < 0,05$ в сравнении с L-NAME; ** - при $p < 0,05$ в сравнении с интактными животными

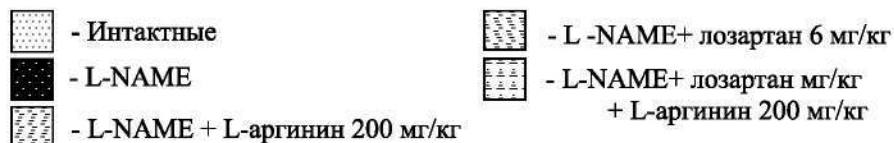


Рисунок 2. Влияние комбинированного использования L-аргинина (200 мг/кг) и лозартана калия (6 мг/кг) на АД систолическое и АД диастолическое при моделировании L-NAME (25 мг/кг внутривенно однократно в течение 7 дней) индуцированного дефицита NO.

Примечание: * - при $p < 0,05$ в сравнении с L-NAME; ** - при $p < 0,05$ в сравнении с интактными животными

L-аргинина – $10,0 \pm 0,8$, эналаприла – $15,2 \pm 1,0$, лозартана – $13,9 \pm 0,9$, эналаприл + L-аргинин – $11,0 \pm 0,9$, лозартан + L-аргинин – $11,7 \pm 0,8$ мм.

Сочетанное использование блокатора АТ1-рецепторов лозартана и L-аргинина не предотвращало развитие гипертензии, но оказывало наибольшее эндотелиопротективное действие на модели L-NAME-индуцированного дефицита NO, выражающееся в наибольшем снижении показателя КЭД. Это можно объяснить блокадой лозартаном эффектов ангиотензина, который является эндогенным антагонистом NO.

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции / Ю.Б. Белоусов, Ж.Н. Намсарая // *Фарма-тека*. – 2000. – №6. С. 62-72.

2. Граник В.Г. Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы его образования (химический аспект) / В.Г.Граник, С.Ю.Рябова, Н.Б.Григорьев // *Успехи химии*. – 1997. – Т.66, № 8. С. 792-807.

3. Метельская В.А. Возможности лабораторной оценки NO-продуцирующей функции эндотелия // *Клинич. и лаб. диагностика*. – 2004. – №9. С. 86.

4. Покровский М.В. Новый взгляд на коррекцию эндотелиальной дисфункции / М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская и соавт. // *Российский журнал иммунологии*. 2006. – Т.9 С. 60-61.

5. Boger R.H. L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor / R.H.Boger, E.S. Ron // *Altern. Med. Rev.* – 2005. – V. 10(1). – P. 14-23.

Research endothelioprotective effect L- arginine and its combinations with enalapril and losartan

T.G.Pokrovskaya, V.I.Kochkarov, M.V.Pokrovskiy, L.M.Danilenko, E.B.Artjushkova, V.A.Metelskaja, N.G.Gumanova, J.P.Kljavs, M.M.Korneyev, M.S.Brusnik

Kursk state medical university, Kursk

Key words: endothelial dysfunction, oxide of nitrogen, L-NAME, L- arginine, enalapril, losartan.

L- arginine renders endothelioprotective action on model of the L-NAME-induced deficiency of oxide of nitrogen. Combined use L-arginine with enalapril, and L-arginine with losartan strengthens endothelioprotective action of monotherapy with enalapril and with losartan, that is expressed in decrease in factor to endothelial dysfunction. Also prevention of reduction in the contents nitrite-ions NOx and increases in cross diameter of cardiomyocytes is revealed.