

## Эндотелиопротективные дозозависимые эффекты силденафила в комбинациях с L-аргинином при экспериментальном моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота

Т.Г.Покровская, Т.Н.Чулюкова, М.В.Покровский, Н.Г.Филиппенко

*Курский государственный медицинский университет, Курск*

Последнее десятилетие ознаменовалось интенсивным изучением ингибиторов фосфодиэстераз 5-го типа (ИФДЭ 5), которые изначально использовались как лекарство для лечения эректильной дисфункции, в пульмонологии, кардиологии, гастроэнтерологии, гинекологии и других смежных специальностях. Экспериментальное исследование на крысах показало, что силденафил является высокоактивным препаратом в отношении воздействия на клетки эндотелия сосудистого русла. Силденафил является более короткодействующим препаратом, менее селективным и менее безопасным, чем остальные более современные препараты, но возможно именно больший охват регуляторного воздействия на уровень цГМФ предопределил крупномасштабное изучение данного препарата в более чем 15 контролируемых клинических исследованиях, не связанных с эректильной дисфункцией: первичная и вторичная легочные гипертензии, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь лёгких, нейропатия у больных с сахарным диабетом, преэклампсия. В доступной литературе мы не обнаружили сведений об исследовании эндотелиотропных дозозависимых эффектов силденафила и тадалафила в комбинации с эндогенным субстратом для синтеза оксида азота L-аргинином при моделировании дефицита оксида азота.

**Цель.** Изучение сравнительной оценки коррекции эндотелиальной дисфункции при повреждении в системе L-аргинин/NO, которое связано с недостаточностью эндотелиальной NO-синтазы, с помощью силденафила в комбинациях с L-аргинином.

### Материалы и методы

Опыты проводились на белых крысах самцах линии Wistar массой 250-300 г. Неселективный блокатор NO-синтазы (eNOS), N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводился внутривентриально в дозе 25 мг/кг/сут. На 8 день от начала эксперимента под наркозом (этамивал-натрия 50 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД) во время проведения сосудистых проб, болюсное введение фармакологических агентов осуществлялось в правую бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) измерялись непрерывно посредством датчика TSD140 с помощью полиграфа MP100 (Biopac systems, США), регистрация результатов производилась программой AcqKnowledge версии 3.8.1. Проводились следующие функциональные сосудистые пробы: эндотелий-зависимая ва-

зодилатация (ЭЗВ) – внутривенное введение ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг, эндотелий независимая вазодилатация (ЭНЗВ) – внутривенное введение нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг. Исследуемые группы животных (n=10): I – интактные; II – с введением L-NAME; III-IV – с введением на фоне L-NAME силденафила 2,2 мг/кг 0,22 мг/кг соответственно, внутрижелудочно однократно в сутки; V-VI – с введением на фоне L-NAME силденафила в вышеуказанных дозах и L-аргинина (200 мг/кг внутривенно) однократно в сутки. При статистической обработке данных рассчитывали среднее значение, величину стандартного отклонения. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

При одновременном введении L-NAME и силденафила в большей и меньшей дозах отмечалось определенное гипотензивное действие в обеих группах. Дополнительное введение L-аргинина к силденафилу как в большой, так и в малой дозах способствовало проявлению большего гипотензивного действия комбинации, так, параметры САД и ДАД снижались с  $188,7 \pm 10,2$  и  $155,0 \pm 9,6$  в первой группе и  $182,6 \pm 9,6$  и  $156,1 \pm 12,9$  во второй до  $168,8 \pm 7,7$  и  $133,1 \pm 7,2$  мм рт.,  $178,8 \pm 9,7$  и  $139,3 \pm 10,2$  ст. соответственно.

При проведении функциональных сосудистых проб для оценки фармакологической коррекции L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота, нами использован коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД), предложенный в нашей лаборатории, отражающий соотношения расчетных показателей ЭНЗВ и ЭЗВ. В группе с введением L-NAME КЭД составил  $5,4 \pm 0,6$  усл.ед., а

в группе интактных животных –  $1,1 \pm 0,1$  усл. ед, следовательно, чем ближе получаемые значения КЭД в опытных группах, тем выше степень коррекции моделируемой эндотелиальной дисфункции. В группе, где на фоне введения ингибитора NO-синтазы L-NAME вводился силденафил в дозе 2,2 мг/кг это отношение соответствовало значению  $2,3 \pm 0,2$  усл. ед., в дозе 0,22 мг/кг –  $3,2 \pm 0,3$  усл. ед. В группе с дополнительным введением к большей дозе силденафила L-аргинина в дозе 200 мг/кг –  $2,4 \pm 0,3$  усл. ед., в меньшей – 2,5 усл. ед. При статистическом анализе выявлено что, комбинация силденафила в большей дозе с L-аргинином достоверно не приводит к усилению эндотелиопротективных эффектов ингибитора ФДЭ5 эндогенным донатором оксида азота. Эндотелиотропные эффекты уменьшенной в 10 раз дозы силденафила сохраняются, но статистически достоверно ниже по активности их проявления в сравнении с большей дозой. Следует отметить преимущественное увеличение эндотелийзависимой составляющей в группе с введением силденафила 0,22 мг/кг и L-аргинина в сравнении с введением одного силденафила 0,22 мг/кг, а выраженность эндотелийпротективного эффекта данной комбинации сопоставима и статистически не отличается от монолечения силденафилом в дозе 2,2 мг/кг.

### Выводы

Сочетанное использование силденафила в сниженных (в десять раз меньше, чем минимальная терапевтическая) дозах воздействия в сочетании с L-аргинином соответствует по эндотелиопротективному эффекту терапевтической общепринятой начальной терапевтической дозе

силденафила. Полученные данные свидетельствуют о проявлении аддитивного эндотелиопротекторного эффекта дополнительного введения L-аргинина, как модулятора синтеза оксида азота, дополняющего фосфодиэстеразный механизм эндотелиопротекции и вазодилатации. Данные исследования свидетельству-

ет о доминировании мощности цГМФ-зависимого пути механизма коррекции нарушений сосудистого эндотелия, но и о возможности избежать системных побочных эффектов силденафила при совместном его использовании с L-аргинином при сохранении выраженности эндотелиопротективных эффектов.

## Энтеропротекторное действие когитума на моделированный спазм в эксперименте

И.А.Савенко

*Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск*

Существенное место в механизмах развития язвенной болезни желудка занимает нарушение моторной функции желудочно-кишечного тракта. Замедление эвакуаторной деятельности при язвенной болезни приводит к увеличению времени контакта желудочного сока со слизистой оболочкой желудка, застою пищи и забросу содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок, что способствует повреждению участков слизистой оболочки желудка. С другой стороны, чрезмерно скорая эвакуация содержимого из вышележащих отделов ЖКТ в нижеследующие приводит к различным патологическим процессам. Недостаточно переваренная пища раздражает слизистую оболочку кишечника, что препятствует формированию нормального химуса, это влечет в свою очередь раздражение слизистой оболочки кишечника и следующим за ним синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, синдром мальабсорбции, нарушение микробиоценоза толстого кишечника – дисбиоз. Ликвидация нарушений моторно-эвакуаторных компонентов функционирования желудочно-кишечного тракта

приводит к ускорению процессов рубцевания [2, 3]. Препараты аминокислотной структуры способны нивелировать метаболический дефицит в слизистой оболочке. В особенности важно то, что гастропротекторный эффект когитума сопровождается выраженной нейропротекторной активностью. [3].

Аспарагиновая кислота относится к неэссенциальным аминокислотам и является биоспецифическим соединением.

Механизм действия характеризуется мультивариабильной направленностью.

Синтетическим аналогом аспарагиновой кислоты, соответствующим ей по действию является когитум [1].

**Цель.** Определить энтеропротекторное действие когитума на моделированный спазм кишечника в эксперименте.

### Материалы и методы

Эксперименты проводили *in vitro* на изолированном участке тонкой кишки белых крыс линии Wistar и *in vivo* на белых неимбредных мышах.

Состояние моторной функции желудка и кишечника при введении когитума