

Коррекция L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции при использовании синтетических доноров оксида азота

Л.В.Корокина, В.Г.Граник, В.А.Макаров, В.И.Кочкаров, Е.Б.Артюшкова, Т.Г.Покровская, М.В.Покровский, А.И.Маяков, М.С.Брусник

Курский государственный медицинский университет, Курск

Ключевые слова: доноры оксида азота, эндотелиальная дисфункция, крысы.

Результаты современных исследований указывают, что одним из ведущих патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистого континуума, является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Эндотелиальная дисфункция характеризуется дисбалансом между факторами релаксации и констрикции, прокоагулянтными и антикоагулянтными субстанциями и между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами [4,5].

Доказаны эндотелиопротективные эффекты основных групп антигипертензивных препаратов. Также следует отметить о существующих потенциальных корректорах эндотелиальной дисфункции: фураностаноловые гликозиды из культуры клеток диоскореи, безопасные антиоксиданты, природный донор оксида азота - L-аргинин и синтетические доноры оксида азота,

По механизму воздействия на сердечно-сосудистую систему нитраты относятся к прямым вазодилляторам. В основе вазодилирующей активности нитратов лежит их способность в результате биотрансформации высвобождать окись азота - NO, которая ассоциируется с эндотелиальным релаксирующим фактором (ЭРФ), открытым в 1980 г. [3]. В настоящее время приобретает особый интерес изучение эффектов синтетических доноров оксида. Перспективным является анализ эндотелиопротективного действия указанных субстанций для терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Целью исследования явилось изучение эндотелиопротективных свойств синтетических доноров оксида азота, относящихся к группам нитробензофуранов (ГЯЛ 163, ГЯЛ 169), нитроиндолов (ГЯЛ 247, ГЯЛ 262, ГЯЛ 279, ГЯЛ 474), карбаматов (RE 1-418, RE 1-419, RE 1-420, OBR 3-121), аминокитропиразол (AMS 277), пиримидофуросан (AMS 133 HCl), которые были предоставлены Российским научным центром по антибиотикам, (РНИЦА) г. Москва.

Материалы и методы. Для реализации поставленной цели было проведено моделирование дефицита оксида азота. Опыты проводились на крысах-самцах Wistar массой 200-300 г. N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME, Sigma – неселективный блокатор NO синтазы) вводился ежедневно один раз в сутки, внутривенно, в дозе 25 мг/кг. Животным интактной группы вводился физиологический раствор в том же объеме. Изучаемые вещества вводили ежед-

невно внутривенно в дозе 50 мг/кг.

На 7 день от начала эксперимента под наркозом (этаминал-натрия 50 мг/кг) катетеризировали сонную артерию для регистрации показателей гемодинамики, болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли непрерывно посредством датчика P23ID "Gould" США, АЦП L-154 и компьютерной программы "Bioshell" в исходке, а также на фоне ряда функциональных проб. Функциональные пробы: внутривенное введение ацетилхолина (АХ) (40мкг/кг) – эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВ) и нитропруссид натрия (НП) - эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНЗВ) (30 мкг/кг) [1].

Результаты. Для оценки эндотелийзависимых реакций (ЭЗР) нами исследована функциональная проба с введением дозы 40 мкг/кг ацетилхолина (АХ) и эндотелийнезависимая реакция (ЭНЗР) оценивались посредством фармакологической пробы с введением нитропруссиды (НП) в дозе 30 мкг/кг [2].

Блокада NO-синтазы с помощью ежедневного, в течение 7-суток, внутривенного введения L-NAME (N-нитро-L-аргинин метиловый эфир в дозе 25 мг/кг) приводила к достоверному снижению интеграла восстановления АД после введения АХ по сравнению с интактной группой животных (табл.1). Напротив, ЭНЗР, являющаяся отражением реакции на введение НП увеличилась в 2 раза (табл.).

Для оценки степени эндотелиальной дисфункции мы рассчитывали «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.

Рассчитывался КЭД у каждого животного интактной группы, и крыс после моделирования блокады NO-синтазы и получили разницу КЭД в 5 раз - соответственно $1,1 \pm 0,1$ у интактных и $5,4 \pm 0,6$ у животных, получавших L-NAME (табл. 1).

При применении синтетических доноров оксида азота имело место снижение КЭД в диапазоне значений от $1,8 \pm 0,1$ до $2,9 \pm 0,23$ (табл. 1)

Сравнение показателей САД и ДАД выявили выраженное достоверное развите артериальной гипертензии при дефиците оксида азота и ее коррекцию с помощью исследуемых субстанций

Влияние синтетических доноров оксида азота на гемодинамические показатели при моделировании L-NAME индуцированной дисфункции эндотелия.

Таблица

Группы животных	Функц. пробы	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	Интеграл сосудистой реакции (усл.ед)	КЭД
Интактные	Исходные	137,7 ± 3,7	101,9 ± 4,3		1,1 ± 0,1
	АХ	84,3 ± 4,5	38,7 ± 2,8	1268,0 ± 74,8	
	НП	83,0 ± 3,7	42,1 ± 4,4	1375,3 ± 93,7	
Получавшие L-NAME (25 мг/кг)	Исходные	190,3 ± 6,7*	145,0 ± 3,9*		5,4 ± 0,6*
	АХ	110,6 ± 5,2	82,8 ± 6,6	695,3 ± 87,6	
	НП	88,7 ± 4,7	50,8 ± 4,2	3322,7 ± 116,7	
Получавшие Гял 163 (50 мг/кг)	Исходные	141,5 ± 4,5**	106,5 ± 3,3**		2,2 ± 0,2**
	АХ	84 ± 7,1	48,5 ± 1,8	941,1 ± 102,5	
	НП	110,2 ± 4,7	60,8 ± 5,1	2072,6 ± 280,4	
Получавшие Гял 169 (50 мг/кг)	Исходные	153,6 ± 13,3**	110,8 ± 7,8**		2,4 ± 0,3**
	АХ	100,1 ± 6,6	48,3 ± 2,1	1521,8 ± 166,3	
	НП	111,0 ± 8,4	50,3 ± 3,3	3166,5 ± 187,5	
Получавшие Гял 247 (50 мг/кг)	Исходные	147,2 ± 12,1**	116,6 ± 8,2**		2,9 ± 0,23**
	АХ	92,4 ± 5,3	63,0 ± 4	997,6 ± 99,6	
	НП	91,9 ± 5	60,9 ± 2,2	2937,4 ± 222,5	
Получавшие Гял 262 (50 мг/кг)	Исходные	166,7 ± 7,8	122,3 ± 6,6		2,6 ± 0,21**
	АХ	89,8 ± 3,9	54,8 ± 2,1	1198,2 ± 88,9	
	НП	88,5 ± 5,8	45,3 ± 3,1	3068,9 ± 211,4	
Получавшие Гял 279 (50 мг/кг)	Исходные	156,3 ± 8,9**	116,9 ± 11,3**		1,8 ± 0,1**
	АХ	88,9 ± 3,1	56,0 ± 3,9	1663,0 ± 151,5	
	НП	108,9 ± 9,3	56,5 ± 3,4	2959,7 ± 187,5	
Получавшие Re 1 418 (50 мг/кг)	Исходные	132,6 ± 11,6**	100,2 ± 10,2**		2,9 ± 0,3**
	АХ	80,8 ± 2,1	42,7 ± 5,2	1072,2 ± 101,3	
	НП	80,4 ± 7,8	39,0 ± 3,1	3105,3 ± 221,5	
Получавшие Re 1 419 (50 мг/кг)	Исходные	103,5 ± 5,3**	71,5 ± 3,2**		2,6 ± 0,18**
	АХ	73,2 ± 3,3	37,3 ± 4,1	694,2 ± 82,6	
	НП	81,0 ± 2,3	36,2 ± 4,6	1809 ± 145,6	
Получавшие Re 1 420 (50 мг/кг)	Исходные	148,8 ± 10,3**	124,5 ± 4,2**		1,9 ± 0,2**
	АХ	72,3 ± 2,5	59,8 ± 5,9	1296,5 ± 82,3	
	НП	85,8 ± 3,8	64,3 ± 6,1	1634,1 ± 88,6	
Получавшие OBR 3 121 (50 мг/кг)	Исходные	150,6 ± 8,2**	111,4 ± 6,4**		1,8 ± 0,14**
	АХ	89,1 ± 2,1	43,3 ± 3,2	1314,7 ± 111,8	
	НП	98,0 ± 6,7	41,0 ± 2,7	2365,6 ± 181,7	
Получавшие AMS 133 HCl (50 мг/кг)	Исходные	142,3 ± 12,1**	108,4 ± 6,6**		2,2 ± 0,18**
	АХ	84,6 ± 7,2	45,6 ± 3,9	1347,1 ± 78,9	
	НП	88,3 ± 6,3	44,0 ± 4,1	3188,3 ± 238,6	
Получавшие AMS 277 (50 мг/кг)	Исходные	165,8 ± 10,2	135,6 ± 8,6		2,3 ± 0,26**
	АХ	74,5 ± 4,2	46,1 ± 2,1	1559,5 ± 102,9	
	НП	84,0 ± 5,2	51,9 ± 2,5	3585,7 ± 286,8	

(табл. 1).

Выводы. Проведенные исследования показали, что ежедневное внутрибрюшинное введение исследуемых препаратов в дозе 50 мг/кг вызывает разной степени выраженности коррекцию экспериментальной эндотелиальной дисфункции.

Все исследуемые синтетические доноры оксида азота вызывают снижение показателей АД, достоверно отличающиеся от САД и ДАД животных с блокадой NO синтазы, и приближающиеся к уровню интактных животных.

Таким образом, исследуемые субстанции могут быть использованы в качестве корректоров дисфункции эндотелия. Интересным для изучения представляется сочетание использования известных антигипертензивных препаратов в минимальных терапевтических дозировках и син-

тетических доноров оксида азота.

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. 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.
3. Furchgott R.E., Zawadzki, J.V. / *Nature.*, 1980. – V.288. – P.373-376.
4. Jean-Batiste Michel. NO (Nitric oxide) and Cardiovascular Homeostasis 1999 Menarini International Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Paris.

5. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels/ FM. Faraci, D.D.Heistad// *Physiol Rev.*-1998. Vol.78(1). P. 53–97

Correction L-NAME-of the induced endothelial dysfunction at use of synthetic donors of nitrogen oxideL.V.Korokina, V.G.Granik, V.A.Makarov, V.I.Kochkarov, E.B.Artjushkova, T.G.Pokrovskaya, M.V.Pokrovskiy, A.I.Majakov, M.Brusnik

Kursk State Medical University, Kursk

Key words: donors nitrogen oxide, endothelial dysfunction, rats.

It is carried out research of effects of synthetic donors nitrogen oxide(the State centre of science on antibiotics, Moscow) at experimental endothelial dysfunction. Investigated substances cause a different degree of an expression correction of experimental deficiency nitrogen oxide. The best parameters CED have been found out in substances Gayl 279, RE 1 420 and OBR 3 121 (CED it is peer 1,8; 1,9). All investigated synthetic donors nitrogen oxide cause depression of parameters of the BP, authentically differing from the systolic arterial pressure and diastolic arterial pressure animals with blockade NO synthase, and coming nearer to a level of intact animals.