

говорит об улучшении NO синтезирующей функции эндотелия сосудов. Полученные изменения функциональных показателей подтверждались характерной картиной гистологических изменений в плаценте, почках.

**Выводы:** Использование дистантного ишемического preconditionирования в виде 10 минутных эпизодов ишемии-реперфузии предотвращало развитие гестоза на модели L-NAME-индуцированного дефицита NO. Учитывая способность кратковременных эпизодов ишемии-реперфузии повышать NO синтезирующую функцию эндотелия, можно полагать, что мы подтвердили рабочую гипотезу о возможности использования дистантного ишемического preconditionирования, а так же фармакологических препаратов созданных на основе его механизма действия для профилактики гестоза при развитии эндотелиальной дисфункции.

### **ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕТРАГИДРОБИОПТЕРИНА И L-АРГИНИНА**

**Саввин В.А., Корокин М.В., Гудырев О.С., Корокина Л.В.,  
Арустамова А.А., Коробцова И.А.**

Научный руководитель: д.м.н., профессор Покровский М.В.  
Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Институт последипломного медицинского образования

**Цель исследования:** изучение эндотелиопротективных эффектов тетрагидробиоптерина, L-аргинина и их комбинации на ADMA-подобной, L-NAME-индуцированной и гипергомоцистеин-индуцированной моделях эндотелиальной дисфункции.

**Материалы и методы.** N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводился внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут, один раз в сутки в течение 7 дней. Животные были разделены на группы (n=10): 1 - интактные; 2 - с введением L-NAME; 3 - с введением на фоне L-NAME L-аргинина (EUROBIOPHARM GmgH, Hamburg) (200 мг/кг внутривенно) однократно в сутки в течение 7 дней; 4 - с введением на фоне L-NAME тетрагидробиоптерина (Sigma-Aldrich) (10 мг/кг, внутривенно) однократно в сутки в течение 7 дней; 6 - с введением на фоне L-NAME L-аргинина 200 мг/кг и тетрагидробиоптерина 10 мг/кг (внутривенно) однократно в сутки в течение 7 дней.

На 8 день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), 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 аппаратно-программного комплекса "Віорас". Помимо измерения АД проводили ряд функциональных проб,

проводимых в представленной последовательности: 1. Проба на эндотелий зависимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100г). 2. Проба на эндотелий независимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора нитропрусида натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100г).

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД).

Биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции служили показатели концентрации стабильных метаболитов оксида азота (Total NO<sub>x</sub>) и экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS).

Достоверность наблюдавшихся при действии исследованного вещества изменений параметров определяли разностным методом описательной статистики с нахождением средних значений сдвигов (M), средней ошибки средней арифметической ( $\pm m$ ) и вероятности возможной ошибки (p), рассчитанной с использованием T-test для групп с различной дисперсией. Различия оценивались как достоверные при  $p < 0,05$ . Статистические расчеты проводились с использованием программы Microsoft 2003.

**Результаты исследования.** Блокада NO-синтазы, вызванная семидневным введением L-NAME, приводила к артериальной гипертензии (САД –  $190,3 \pm 6,7$ , ДАД –  $145,0 \pm 3,9$ ) и увеличению КЭД до  $5,4 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ), в то время как в группе интактных животных КЭД составлял  $1,1 \pm 0,1$ . Параллельно обнаружена отрицательная динамика биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции. Так, показатель экспрессии eNOS под влиянием L-NAME снижался более чем в 3 раза, а NO<sub>x</sub> total почти на 50% (таблица 1).

При анализе полученных экспериментальных данных обнаружено, что L-аргинин 200 мг/кг обладает эндотелиопротективным действием на модели L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции. Обращает на себя внимание, что введение L-аргинина на модели L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции приводило к снижению КЭД ( $p < 0,05$ ), повышению экспрессии eNOS ( $p < 0,05$ ) и концентрации стабильных метаболитов оксида азота ( $p < 0,05$ ) (таблица 1). Тетрагидробиоптерин 10 мг/кг, также проявляет эндотелиопротективное действие на модели L-NAME-индуцированной патологии, достоверно снижая КЭД и увеличивая экспрессию eNOS, однако значения КЭД не достигали показателей у интактных животных. Отличия обнаружены в уровне концентрации стабильных метаболитов оксида азота, который в экспериментах с ВН4 на модели L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции достоверно не изменялся (таблица 1).

Таблица 1. Влияние L-аргинина и тетрагидробиоптерина на функциональные и биохимические показатели крыс при моделировании L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции ( $M \pm m$ ,  $n=10$ ).

Группы животных	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	КЭД, усл. ед.	eNOS, в % от контроля	NO <sub>x</sub> total, мкМоль
Интактные (контроль)	137,7±3,7	101,9±4,3	1,1±0,1	72,9±3,8	114,1±10,5
L-NAME	190,3±6,7*	145,0±3,9*	5,4±0,6*	21,4±4,7*	61,2±8,5*
L-NAME + L-аргинин 200 мг/кг	173,3±8,3*	137,3±9,4*	2,5±0,05**	36,5±4,7**	115,1±9,7**
L-NAME + Тетрагидробиоптерин 10 мг/кг	170,3±6,7*	128,8±5,2**	2,8±0,4**	41,7±4,0**	63,7±7,9*
L-NAME + Тетрагидробиоптерин 10 мг/кг + L-аргинин 200 мг/кг	149,1±4,1**	112,4±5,1**	1,6±0,3**	61,9±6,5**	115,1±10,4**

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции; eNOS – экспрессия эндотелиальной NO-синтазы; NO<sub>x</sub> total – концентрация нитрит-ионов в сыворотке крови; \* -  $p < 0,05$  в сравнении с интактной группой животных; \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой L-NAME.

При сочетанном применении L-аргинина с ВН4 обнаружено положительное фармакодинамическое взаимодействие. В группе животных, получавших комбинацию L-аргинина 200 мг/кг с тетрагидробиоптерин 10 мг/кг значения артериального давления, коэффициента эндотелиальной дисфункции, экспрессии eNOS и NO<sub>x</sub> total, практически полностью нормализовались и достоверно не отличались от таковых показателей у интактных животных (таблица 1).

Таким образом, наибольшая эндотелиопротективная активность обнаружена при сочетанном применении исследуемых соединений. При применении комбинации L-аргинина в дозе 200 мг/кг с ВН4 10 мг/кг значения артериального давления, коэффициента эндотелиальной дисфункции, экспрессии eNOS и NO<sub>x</sub> total практически полностью нормализовались и достоверно не отличались от таковых показателей у интактных животных.

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ № МК-905.2012.4.