

---

# ФАРМАЦИЯ

---

УДК 615.225:2

## ОПТИМИЗАЦИЯ И ПОИСК СРЕДСТВ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

**Л.М. ДАНИЛЕНКО<sup>1</sup>**  
**В.И. КОЧКАРОВ<sup>1</sup>**  
**Т.А. ГРИМОВА<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Белгородский  
государственный  
университет*

*e-mail: kochkarov@bsu.edu.ru*

*<sup>2</sup>Курский государственный  
медицинский университет*

Полученные результаты, касающиеся исследования эндотелиопротективных свойств соединений, позволяют констатировать, что координационные металлокомплексные соединения  $\text{LQ510}$   $\text{LQ519}$  и  $\text{LQ559}$  показывают выраженное эндотелиопротективное действие. Причем мегаллокомплексная модель  $\text{LQ510}$  оказывает максимальное эндотелиопротективное действие превосходящее таковое у остальных антиоксидантов и препаратов сравнения.

Ключевые слова: L-NAME, металлокомплексные соединения, мексиприм, витамин С

---

Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Именно эти клетки первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, с окисленными липопротеинами низкой плотности, с гиперхолестеринемией, с высоким гидростатическим давлением внутри выстилаемых ими сосудов (при артериальной гипертонии), с гипергликемией (при сахарном диабете). Все эти факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов, к эндотелиальной дисфункции (ЭД). Из всех факторов, синтезируемых эндотелием, основная роль принадлежит эндотелиальному фактору релаксации или оксиду азота (NO). Именно это соединение регулирует активность и последовательность «запуска» всех остальных биологически-активных веществ, продуцируемых эндотелием [2, 5]

Экспериментальные и клинические исследования по выявлению первичного звена в развитии ЭД продолжаются. Одновременно идет поиск препаратов, способных нормализовать и сбалансировать функции эндотелия при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. В настоящее время стало совершенно очевидно, что тот или иной препарат только в том случае сможет оказать свое воздействие и предупредить развитие сердечно-сосудистых заболеваний, если он прямо или опосредованно восстанавливает нормальную функцию эндотелиальных клеток [4].



Механизмы реализации эндотелиотропного действия антиоксидантных препаратов авторы связывают с тем, что при снижении уровня оксида азота, проявляется усиление окислительных процессов с увеличением образования активных форм кислорода (супероксид анион-радикала, гидроксид-радикала, пероксинитрита), которые усугубляют данное патологическое состояние. По этой причине для улучшения функций эндотелия, снижения атеротромбоза и гиперхолестеринемии применяется антиоксидантная терапия, независимо от исходного содержания оксида азота в организме [1, 3].

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования явилось поиск средств с эндотелиопротективными свойствами из группы новых металлокомплексных соединений обладающих антиоксидантными свойствами в условиях L-NAME-(N-нитро-L-аргинин метиловый эфир) индуцированного экспериментального дефицита оксида азота.

#### Материалы и методы исследований

Исследовано 4 химических производных из категории новых металлокомплексных соединений, синтезирование которых проведено в НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра имени Н.Н.Блохина РАМН доктором химических наук Э.А. Парфеновыми, и «препараты сравнения» (табл. 1).

Таблица 1

Шифр	Класс MAO и структурные признаки
πQ 510	Аскорбат, модифицированный титаном
πQ 519	Модель супероксиддисмутаза (СОД), содержащая ниацин и медь(водорастворимое соединение)
πQ 519"	Модель супероксиддисмутаза (СОД), содержащая ниацин и медь (водонерастворимое соединение)
πQ 559	Модель супероксиддисмутаза СОД на основе ваннадила
Мексикор	Дигидропиридиновый антиоксидант
Витамин С	Аскорбиновая кислота

Моделирование L-NAME индуцированного дефицита оксида азота проводились на самцах белых крыс линии Wistar массой 200-300 г. Ингибитор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME, Sigma) вводился внутривенно один раз в сутки в дозе 25 мг/кг в объеме 1 мл/кг в течение 7 дней. Животным интактной группы вводился физиологический раствор NaCl в том же объеме.

Исследование показателей артериального давления в группах животных проводили под наркозом (этамилал натрия 50 мг/кг) посредством введения в сонную артерию катетера для регистрации показателей. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли на крысах с помощью датчика P23ID "Gould" США, АЦП L-154 и компьютерной программы "Bioshell" в исходе, а также на фоне ряда функциональных проб, проводимых в представленной последовательности:

1. Проба на эндотелийзависимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора ацетилхолина в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100г).

2. Проба на эндотелийнезависимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора нитропрусида натрия в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100г).

Исследование сократимости миокарда после моделирования патологии проводили у наркотизированных крыс (этамилал натрия 40 мг/кг), находящихся на управляемом дыхании. Полость левого желудочка зондировали иглой через верхушку сердца и посредством датчика P23ID «Gould» США, АЦП L-154 и компьютерной программы «Bioshell» регистрировали показатели кардиогемодинамики:





левожелудочковое давление (ЛЖД), максимальную скорость сокращения (+dp/dt), максимальную скорость расслабления (-dp/dt), частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных проводили нагрузочные пробы в представленной последовательности:

1. Проба на адренореактивность
2. Нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей дуги аорты на 30 сек).
3. 3-минутная гипоксия посредством выключения аппарата искусственной вентиляции легких.

Результаты исследований: Проведение функциональных проб с оценкой реакции на эндотелийзависимое и эндотелийнезависимое расслабление показало существенные отличия в группе с L-NAME-индуцированной патологией от интактных животных.

Математическое выражение описанного явления представлено нами в виде коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД), являющегося отношением площади восстановления среднего артериального давления на нитропруссид (эндотелийнезависимая вазодилатация) к площади восстановления среднего артериального давления на ацетилхолин (эндотелийзависимая вазодилатация).

Длительное в течение 7 суток однократное внутрибрюшинное введение L-NAME в дозе 25 мг/кг привело к стойкому повышению артериального давления (таблица.). В наших экспериментах КЭД (коэффициент эндотелиальной дисфункции) в группе интактных животных составил  $1,1 \pm 0,09$ , при L-NAME – индуцированном дефиците оксида азота – в 5 раз больше – его значение составило  $5,4 \pm 0,08$  (табл. 2).

Изучение эндотелиопротективной активности металлокомплексных соединений ( $\pi Q510$ ,  $\pi Q519$ ,  $\pi Q519''$ ,  $\pi Q559$ ), препаратов сравнения мексиприма и аскорбиновой кислоты при L-NAME – индуцированной модели дефицита NO оказывают разнонаправленные эффекты на функцию эндотелия (КЭД), адренореактивность, нагрузку сопротивлением у наркотизированных крыс с моделированием L-NAME-индуцированной патологии, результаты представлены в (табл. 2.)

Таблица 2

**Влияние  $\pi Q510$ ,  $\pi Q519$ ,  $\pi Q519''$ ,  $\pi Q559$  и препаратов сравнения (мексикор и аскорбиновая кислота) на функциональные показатели при моделировании L-NAME – индуцированного дефицита NO ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )**

Серия	САД	ДАД	КЭД	(АДр))	НС
Интактные животные	$137,7 \pm 3,7$	$101,9 \pm 4,3$	$1,1 \pm 0,1$	$199,2 \pm 8,3$	$83,6 \pm 2,1$
L-NAME	$190,3 \pm 6,7^{**}$	$145,0 \pm 3,9^{**}$	$5,4 \pm 0,6^{**}$	$247,3 \pm 4,8^{**}$	$66,0 \pm 2,3^{**}$
L-NAME + $\pi Q510$ (30 мг/кг)	$164,4 \pm 10,5^*$	$130,8 \pm 7,7$	$1,4 \pm 0,1^*$	$155,0 \pm 7,6^*$	$86,8 \pm 3,2^*$
L-NAME + $\pi Q519$ (9 мг/кгР)	$171,2 \pm 9,0$	$141,1 \pm 5,1$	$1,9 \pm 0,2^*$	$240,01 \pm 12,1$	$84,5 \pm 3,1^*$
L-NAME + $\pi Q519''$ (9 мг/кг)	$176,3 \pm 9,4$	$135,5 \pm 10,5$	$2,2 \pm 0,2^*$	$245,6 \pm 14,1$	$81,7 \pm 2,8$
L-NAME + $\pi Q559$ (30 мг/кг)	$169,0 \pm 7,5^*$	$132,8 \pm 5,9$	$1,9 \pm 0,2^*$	$230,8 \pm 13,9$	$76,9 \pm 3,1^*$
L-NAME (25 мг/кг) + Мексикор (30 мг/кг)	$158,1 \pm 9,3^*$	$126,6 \pm 5^*$	$1,9 \pm 0,2^*$	$252,2 \pm 5,2$	$84,2 \pm 5,1^*$
L-NAME (25 мг/кг) + Аскорбиновую кислоту (30 мг/кг)	$187,4 \pm 6,1$	$137,7 \pm 3,8$	$2,1 \pm 0,2^*$	$262,4 \pm 5,5$	$80,0 \pm 3,7^*$

Примечание: здесь и везде далее САД – систолическое артериальное давление (мм рт.ст.); ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.); КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (отн. ед); АДр – адренореактивность абсолютные значения ЛЖД (мм.рт ст); НС-миокардиальный резерв при проведении пробы на нагрузку сопротивлением (в % отношении прироста ЛЖД на 25-й к 5-й секунде пережатия аорты); \* -  $p < 0,05$  – в сравнении с L-NAME, \*\* –  $p < 0,05$  – в сравнении с интактными.



Исследуемые соединения –  $\pi Q510$ ,  $\pi Q519$ ,  $\pi Q519''$ ,  $\pi Q559$ , обладали выраженной эндотелиопротективным эффектом и снижали КЭД до  $1,4 \pm 0,1$ ,  $1,9 \pm 0,2$ ,  $2,2 \pm 0,2$  и  $1,9 \pm 0,2$ , соответственно, тогда как в группе животных, получавших L-NAME, он составлял  $5,4 \pm 0,6$ .

При курсовом введении препаратов сравнения (мексикор в дозе 30 мг/кг, аскорбиновой кислоты в суточной дозе 30 мг/кг) на фоне L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота также достоверно предотвращало развитие эндотелиальной дисфункции, что выражалось в снижении КЭД до уровня  $1,9 \pm 0,2$ ,  $2,1 \pm 0,1$ , соответственно (табл. 2).

Проба на адренореактивность (АДр) у животных с L-NAME-индуцированной патологией, показала, что только  $\pi Q510$  30 мг/кг и мексикор 30 мг/кг предотвращали повышение адренореактивности, вызванное L-NAME-индуцированной патологией. аскорбиновая кислота 30 мг/кг не проявляла протективного действия на функциональной пробе с введением адреналина  $262,4 \pm 5,5$ .

При проведении пробы на нагрузку сопротивлением, выражаемые в предотвращении снижения миокардиального резерва на 25 секунде нагрузки по отношению к 5-й секунде пережатия аорты в наибольшей степени проявили –  $\pi Q510$ , мексикор, аскорбиновая кислота, предотвращавшие падение сократимости, при этом значения у животных, получавших  $\pi Q510$  (30 мг/кг) и мексикор (30 мг/кг), были максимальными (см. табл. 2)

Таким образом, результаты исследования функционального состояния эндотелия сосудов и миокарда при проведении нагрузочных проб выявили отчетливое превосходящее кардиопротективное действие у соединения  $\pi Q510$  в дозе 30 мг/кг, представляющего собой координационное соединение аскорбиновой кислоты с титаном. Сопоставимые или несколько в меньшей степени проявили свои эндотелио-и кардиопротективные свойства препараты сравнения, в большей степени мексикор (30 мг/кг).

### Выводы

1. Все исследуемые металлокомплексные соединения выявили достоверное снижение коэффициента эндотелиальной дисфункции, что доказывает значительную эндотелиопротективную активность данных веществ.
2. Соединение аскорбиновой кислоты с титаном ( $\pi Q510$ ) максимально предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции и обладает выраженной кардиопротективной активностью, что выражалось в предотвращении повышения адренореактивности.
3. Препараты сравнения мексикор и аскорбиновая кислота выявили сопоставимые результаты с наиболее эндотелиопротективным соединением  $\pi Q510$ .

### Литература

1. Голиков, А.П. Влияние мексикора на состояние окислительного стресса у больных гипертонической болезнью, осложненной кризом / А.П. Голиков, П.П. Голиков, Б.В. Давыдов // Гор. науч.-пр. конф. – НИИ скор. пом. им. Н.В. Склифосовского. – М., 2002. – С. 16-19.
2. 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.
3. Монооксид азота в механизмах устойчивости сердечно-сосудистых функций при эмоциональном стрессе / С.И. Каштанов, М.А. Звягинцева, И.Л. Кошарская и др. // Вестн. РАМН. – 2000. – №4. – С. 21-25.
4. Петрищев, Н.Н. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (обзор литературы) / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 2000. – №2. – С. 148-163.
5. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension / J.B.Laursen, S.Rajagopalan, Z.Galis et al. // Circulation. – 1997. – V. 95. – P. 588-593.



## **OPTIMIZATION AND THE SEARCH OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION**

**L.M. DANILENKO<sup>1</sup>**  
**V.I. KOCHKAROV<sup>1</sup>**  
**T.A. GRIMOVA<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Belgorod State University*

*e-mail: kochkarov@bsu.edu.ru*

*<sup>2</sup>Kursk State Medical University*

The received results, concerning researches endothelioprotective properties of bonds allow to ascertain, that coordination methallocomplex bonds  $\pi Q_{510}$   $\pi Q_{519}$  and  $\pi Q_{559}$  show expressed endothelioprotective action. And methallocomplex the model  $\pi Q_{510}$  renders aximal endothelioprotective action surpassing those at other antioxidants.

Key words: : L-NAME, methallocomplex bonds, mexiprim, vitamin C.