



ЭНДОТЕЛИО- И КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА ИМПАЗА НА МОДЕЛИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

**А.С. Белоус¹, А.А. Арустамова²
М.В. Покровский¹, С.А. Цепелева¹
В.И. Якушев¹, О.С. Гудырев¹
М.В. Корокин¹**

¹ Курский государственный
медицинский университет

² Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: a.s.belous@mail.ru

Моделирование гипергомоцистеин-индуцированного дефицита оксида азота с помощью внутрижелудочного введения метионина в дозе 3 г/кг в течение 7 дней у крыс приводило к развитию эндотелиальной дисфункции. В условиях этой модели были выявлены выраженные эндотелиопротективные и кардиопротективные свойства препарата импаза.

Ключевые слова: импаза, эндотелий, оксид азота, метионин.

Введение. Рабочей гипотезой механизма действия смеси гомеопатических разведений афинно очищенных поликлональных кроличьих антител к эндотелиальной синтазе оксида азота (eNOS) c12, c30, c200 является активация ими по принципу «обратной связи» эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [2]. Фирма ООО НПФ «Материя Медика Холдинг» позиционирует препарат «Имбаза» как средство коррекции эректильной дисфункции. В то же время, мы предполагаем, что гомеопатически потенцированные антитела к eNOS могут быть эффективны при всех патологических состояниях сердечно-сосудистой системы, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией.

Целью настоящего исследования явилось изучение эндотелио- и кардиопротективных эффектов препарата импаза на модели гипергомоцистеин-индуцированного дефицита оксида азота.

Методика исследования. Для моделирования гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции готовили раствор для внутрижелудочного введения метионина ex tempore с помощью солюбилизатора ТВИН-80 и 1% крахмального раствора, раствор с метионином (ООО «Полисинтез», г. Белгород) вводили ежедневно, 1 раз в сутки, внутрижелудочно, в дозе 3 г/кг в течение 7 дней. В качестве сравнения так же была введена дополнительная группа с введением 10% раствора ТВИН 80 в дозе 1 мл/кг ежедневно, 1 раз в сутки, в течение 7 дней, внутрижелудочно.

Фармакологическую коррекцию дефицита оксида азота осуществляли добавлением животным в поилки сверхмалых доз афинно очищенных антител к эндотелиальной NO-синтазе (импаза Материя–Медика, Россия) – из расчёта 1 таблетка на 100 мл воды со свободным доступом к питью, с учётом выпитой жидкости (20±3 мл в среднем на одно животное) [1]. Группа с моделью дефицита оксида азота являлась контрольной. В исследовании использовалась такая же группа интактных животных.

На 8-й день эксперимента под наркозом (этаминал-натрия 50 мг/кг) на первом этапе исследования вводили катетер в левую сонную артерию и регистрировали систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений. На втором этапе исследования вводили иглу в полость левого желудочка через верхушку сердца для регистрации максимальной скорости сокращения (+dp/dt) и расслабления (-dp/dt). Измерения производились и обрабатывались посредством TSD104A и аппаратно-программного комплекса MP100 производства Biopac System, Inc., США.

Для изучения реактивности сосудистого русла при моделировании дефицита оксида азота регистрировали артериальное давление при эндотелийнезависимой и эн-



дотелийзависимой вазодилатации. Эндотелийнезависимая вазодилатация осуществлялась посредством болюсного введения нитропрусида (НП) натрия (30 мкг/кг) в правую бедренную артерию [2], эндотелийзависимая – введением ацетилхолина (АХ) (40 мкг/кг) [7]. Далее высчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) по формуле: $KЭД = САД\ НП/САД\ АХ$, где САД НП – площадь треугольника над кривой восстановления АД, причём точками меньшего катета являются точка максимального падения АД и точка выхода уровня АД на плато при проведении функциональной пробы с введением нитропрусида, САД АХ – площадь треугольника над кривой восстановления АД при проведении пробы с ацетилхолином, причём за меньший из катетов принимают разность между точкой окончания брадикардического кардиального компонента и точкой восстановления АД. Этот показатель отражает изменение реактивности сосудистого русла при моделировании дефицита оксида азота и позволяет оценить степень коррекции эндотелиальной дисфункции [5, 6]. Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных проводили нагрузочные пробы: проба на адренореактивность (внутривенное введение адреналина гидрохлорида 1×10^5 моль/л, в дозе 0,1 мл/100 г) [4], нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей аорты на 30 с).

Достоверность изменений абсолютных параметров определяли разностным методом вариационной статистики с нахождением средних значений сдвигов (M), средней арифметической ($\pm m$) и вероятности возможной ошибки (p) по таблицам Стьюдента. Различия оценивали как достоверные при $p < 0,05$. Статистические расчёты проводились с использованием программы Microsoft Excel 7.0.

Результаты исследования. Обнаружено, что ежедневное введение метионина по обозначенной схеме не вызывает достоверных изменений артериального давления. В группе животных, получавших импазу, не выявлено снижения показателей исходных значений АД (табл. 1).

Обработка полученных экспериментальных данных при проведении функциональных проб позволила установить, что внутрижелудочное введение 10% раствора ТВИН-80 в дозе 1 мл/кг не вызывает повышения КЭД. Внутрижелудочное введение метионина в дозе 3 г/кг в течение 7 дней вызывает повышение КЭД до $3,3 \pm 0,3$, в то время как у интактных крыс он составил – $1,1 \pm 0,1$ (табл. 1).

В группе животных, где на фоне введения метионина в дозе 3 г/кг, в течение 7 дней вводился препарат импаза, КЭД составил – $1,4 \pm 0,1$, что достоверно ниже, чем в группе с моделированием патологии.

Таблица 1

Показатели артериального давления и коэффициента эндотелиальной дисфункции при моделировании и коррекции гипергомоцистеин-индуцированного дефицита оксида азота

Группы животных	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	КЭД, у.е.
Интактные	$137,7 \pm 3,7$	$101,9 \pm 4,3$	$1,1 \pm 0,1$
10 % ТВИН 80 1мл/кг	$129,2 \pm 4,3$	$82,4 \pm 5,9^{\text{н}}$	$0,9 \pm 0,2^{\text{к}}$
Метионин 3 г/кг 1 раз/сутки в течение 7 дней (контроль)	$118,9 \pm 10,1^{\text{н}}$	$76,6 \pm 7,2^{\text{н}}$	$3,3 \pm 0,3^*$
Метионин 3 г/кг 1 раз/сутки в течение 7 дней+импаза	$160,8 \pm 5,1^{\text{нк}}$	$111,5 \pm 4,5^{\text{нк}}$	$1,4 \pm 0,1^{\text{к}}$

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ^н – достоверное различие с группой интактных животных ($p < 0,05$); ^к – достоверное различие с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты позволяют констатировать коррекцию гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции на фоне введения метионина в дозе 3 г/кг в течение 7 дней препаратом импаза, снижая КЭД до уровня такового у интактных животных.



При проведении пробы на адренореактивность в контрольной группе животных систолическое левожелудочковое давление оказалось значительно выше (238,1±8,2 мм рт. ст.), чем в группе интактных животных (199,2±8,3 мм рт. ст.). Внутривенное введение 10% раствора ТВИН-80 в дозе 1 мл/кг не вызывало повышения левожелудочкового давления (ЛЖД) при проведении пробы на адренореактивность (189,7±9,1 мм рт. ст.). Препарат импаза при проведении данной пробы снижал систолическое левожелудочковое давление до 208,3±12,4 мм рт. ст. (табл. 2).

Таблица 2

Влияние препарата импаза на функциональные возможности миокарда при проведении нагрузочных проб на фоне моделирования гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции (M±m, n=10)

Группа животных	Адренореактивность (мм рт.ст.)	Исчерпание миокардиального резерва (%)
Интактные	199,2±8,3	83,6 %
10 % ТВИН 80 1мл/кг	189,7±9,1 ^к	85,4% ^к
Метионин 3 г/кг 1 раза/сутки в течение 7 дней. Контроль – 2	238,1±8,2 ^и	69,8% ^и
Метионин 3 г/кг 1 раза/сутки в течение 7 дней+импаза	208,3±12,4 ^к	85,8% ^к

Примечание: ^и – достоверное различие с группой интактных животных (p<0,05); ^к – достоверное различие с контрольной группой (p<0,05).

В пробе на нагрузку сопротивлением рассчитывался показатель истощения миокардиального резерва, равный отношению прироста систолического левожелудочкового давления на 5 с пережатия аорты к приросту систолического левожелудочкового давления на 25 с, выраженный в процентах.

В группе интактных животных этот показатель составил 83,6%, в контрольной группе 69,8%, в группе с введение 10% раствора ТВИН-80 85,4%. У животных, получавших препарат импаза, данный показатель достоверно отличался от контрольной группы (85,8%).

Таким образом, результаты исследования функционального состояния миокарда при проведении нагрузочных проб выявили отчетливое кардиопротективное действие импазы, проявляющееся в снижении адренореактивности, предотвращении падения систолического левожелудочкового давления при проведении пробы на нагрузку сопротивлением по сравнению с контрольными животными.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать данный препарат к широкому клиническому изучению.

Литература

1. Белоус, А. С. Новый взгляд на коррекцию эндотелиальной дисфункции / А.С. Белоус, М.В. Покровский, В.И. Кочкаров и др. // Russian Journal of Immunology (Official Journal of Russian Society of Immunology): материалы Рос. науч.-практ. конф. «Современные технологии в иммунологии: иммунодиагностика и иммунотерапия». – Курск, 2006. – С. 59-63.
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. Затейщикова, А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А.Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 9. – С. 68-80.
4. Зодионченко, В. С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В.С. Зодионченко, Т.В.Адашева, А.П. Сандомирская // Рус. мед. журн. – 2002. – №1. – С. 11-15.
5. Покровский, М. В. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М.В.Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г.Покровская и др. // Кубанский научно-медицинский вестник. – 2006. – №10. – С.72-77.



6. Покровский, М. В. Способ оценки эндотелиальной дисфункции Пат. 2301015 Российская Федерация, МПК7 А61В 5/02. / заявители и патентообладатели Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И. – № 2005113243/14; заявл. 04.05.2005; опубл. 20.06.07, Бюл. № 17. – 7 с.: ил.

7. Laursen, J. B. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension/ J. B. Laursen, S. Rajagopalan, Z.Galis // Circulation. – 1997. -Vol. 95. – P. 588-593.

ENDOTHELIO- AND CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF A PREPARATION IMPAZA ON HYPERHOMOCYSTEINE-INDUCED MODEL OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

A.S. Belous¹

A.A. Arustamova²

M.V. Pokrovsky¹

S.A. Cepeleva¹

V.I. Yakushev¹

O.S. Gudyrev¹

M.V. Korokin¹

Modeling a hyperhomocysteine-induced deficiency of nitrogen oxide II by means of intragastric introduction of methionine in a dose of 3 g/kg within 7 days at rats led to development of endothelial dysfunction. In the conditions of this model have been revealed expressed endothelioprotective and cardioprotective properties of a preparation impaza.

Key words: impaza, endothelium, nitrogen oxide II, methionine.

¹ *Kursk State Medical University*

² *Belgorod National Research University*

e-mail: a.s.belous@mail.ru