



УДК 615.256.4: 611-018.74

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АВАСТИН НА ВЫРАБОТКУ ЭНДОТЕЛИЕМ ОКСИДА АЗОТА

А.А. Арустамова²**А.С. Белоус¹****М.В. Покровский¹****Т.Г. Покровская¹****В.И. Якушев¹**¹ *Курский государственный
медицинский университет*² *Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет**e-mail: annu_87_@mail.ru*

Внутрибрюшинное введение противоопухолевого препарата авастин (бевацизумаб) в дозе 1 мг/кг не вызывало развития эндотелиальной дисфункции у крыс. В эксперименте были выявлены высокоселективные свойства препарата авастин к патологическому ангиогенезу опухоли.

Ключевые слова: авастин, бевацизумаб, эндотелий, оксид азота.

Ангиогенез – образование новых сосудов – крайне важен для роста опухоли. Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) является ключевым медиатором ангиогенеза. Освобождаемый из эндотелия оксид азота (NO) является регулятором функции эндотелия и также медиатором ангиогенеза. Освобождение NO из эндотелия увеличивается после введения VEGF. Роль VEGF в физиологическом ангиогенезе ограничена, что делает его идеальной мишенью для препаратов, созданных для подавления ангиогенеза в опухоли [4, 5].

В клинических исследованиях было показано, что авастин обладает цитостатическим и цитотоксическим эффектом при многих солидных опухолях, что выражалось в регрессии опухоли, замедлении опухолевого роста. Однако наиболее важно то, что использование авастина позволило добиться увеличения общей выживаемости при ряде солидных злокачественных новообразований, при которых еще совсем недавно использовали симптоматическое лечение [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение эндотелиотропных свойств препарата авастин, его влияния на выработку оксида азота (NO) эндотелием нормальных сосудов.

Методика исследования. Для изучения эндотелиотропных свойств препарата авастин (производства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) осуществляли его внутрибрюшинное введение в дозе 1 мг/кг белым крысам-самцам линии Wistar массой 250-300 г в течение 7 дней (в 1, 4 и 7-й день эксперимента). В качестве сравнения в исследовании использовалась также группа интактных животных и группа с моделью дефицита оксида азота (внутрибрюшинное введение N-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг в течение 7 дней).

На 8-й день эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводят катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляют в правую бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) измеряют непрерывно посредством датчика TSD104A и аппаратно-программного комплекса MP100 производства Biopac System, Inc., США. Функциональные пробы: эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВ)-внутрибрюшинное введение ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг [6], эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНЗВ) – внутрибрюшинное введение нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг [1].

Далее рассчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) по формуле: $КЭД = SAД\ НП / SAД\ АХ$, где SAД НП – площадь треугольника над кривой восстановления АД, причём точками меньшего катета являются точка максимального паде-



ния АД и точка выхода уровня АД на плато при проведении функциональной пробы с введением нитропруссиды, 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 [2, 3].

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. Блокада NO-синтазы при введении L-NAME вызывала развитие выраженной эндотелиальной дисфункции. В контрольной группе (крысы-самцы) на фоне введения L-NAME происходило увеличение соотношения эндотелийнезависимой к эндотелийзависимой вазодилатации, при этом КЭД составлял $5,4 \pm 0,6$, в то время как у интактных крыс он составил – $1,1 \pm 0,1$. В группе животных, получавших авастин, КЭД составил – $1,2 \pm 0,1$ (таблица).

Таблица

Показатели артериального давления и коэффициента эндотелиальной дисфункции при введении авастина в сравнительном аспекте с моделью L-NAME индуцированного дефицита оксида азота

Группы животных	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	КЭД, у. е.
Интактные (крысы-самцы)	$137,7 \pm 3,7^{**}$	$101,9 \pm 4,3^{**}$	$1,1 \pm 0,1^{**}$
Получавшие L-NAME (25 мг/кг) 7 дней (крысы-самцы)	$190,3 \pm 6,7^*$	$145,0 \pm 3,9^*$	$5,4 \pm 0,6^{\ast\ast}$
Получавшие авастин (крысы-самцы)	$165,1 \pm 7,4^{**}$	$115,1 \pm 6,2^{**}$	$1,2 \pm 0,1^{**}$

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, * – достоверное различие с группой интактных животных ($p < 0,05$); ** – достоверное различие с контрольной группой ($p < 0,05$), \ast – достоверное различие с группой введения авастина ($p < 0,05$).

Проведенные исследования обнаружили, что препарат авастин не блокирует выработку эндотелием оксида азота (NO), следовательно не вызывает развития эндотелиальной дисфункции вне сосудистой системы опухоли.

Результаты исследования открывают перспективы для создания нового препарата, содержащего потенцированные разведения антител к эндотелиальному фактору роста сосудов VEGF.

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. Патент С 2 2301015 RU А 61 В5/02. Способ оценки эндотелиальной дисфункции / Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И. – № 2005113243/14; Заявл. 04.05.2005/17 Изобретения (Заявки и патенты).- 2007.- №17.
3. 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.
4. Ferrara, N. Role of VEGF in the regulation of angiogenesis / N.Ferrara // Kidney Int. – 1999. – Vol. 56. – P. 794-814.



5. Jain, R. K. Tumor angiogenesis and accessibility: role of vascular endothelial growth factor / R.K. Jain // *Semin Oncol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 3-9.
6. 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.
7. Yang, J. C. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer / J.C.Yang, L. Hawort, R.M. Sherry et al. // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349. – P.427-434.

AN INFLUENCE OF MEDICINE AVASTIN ON ENDOTHELIUM NITROGEN OXIDE PRODUCTION

A.A. Arustamova²

A.S. Belous¹

M.V. Pokrovsky¹

T.G. Pokrovskaya¹

V.I. Yakushev¹

¹ *Kursk State Medical University*

² *Belgorod National Research University*

e-mail: anny_87_@mail.ru

Intra-abdominal introduction of an antineoplastic medicine avastin (bevacizumab) in a dose of 1 mg/kg didn't cause development of endothelial dysfunction on rats. In experiment have been revealed high-selective properties of an avastin to pathological tumor angiogenesis.

Key words: avastin, bevacizumab, endothelium, nitrogen oxide II.