

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА С ПОМОЩЬЮ МИЛДРОНАТА И МЕКСИКОРА

М.В. КОРОКИН¹

М.В. ПОКРОВСКИЙ¹

Е.А. КОНОВАЛОВА²

В.А. САВВИН¹

Н.Ф. ГОНЧАРОВ²

Т.А. ДЕНИСЮК²

Л.В. КОТЕЛЬНИКОВА²

Ж.С. ЛЕСОВАЯ¹

Т.В. ОСТАШКО¹

¹⁾ *Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

²⁾ *Курский государственный медицинский университет*

e-mail: mkorokin@mail.ru

В результате исследования эндотелиопротективной, кардиопротективной и коронаролитической активности препаратов «Мексидол» и «Мексикор» установлена выраженная коррекция эндотелиальной дисфункции. При этом применение препарата «Мексикор» позволило добиться достоверно более выраженного снижения коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД), по сравнению с препаратом «Мексидол». Изучение коронаролитической активности и влияния на структуру фазного коронарного кровотока позволило установить, что препараты проявляли выраженное коронаролитическое действие в дозах 0,25, 0,5 и 1 мг интракоронарно.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, коронарный кровоток, мексидол, мексикор.

В настоящее время дисфункция сосудистого эндотелия рассматривается как один из ведущих факторов патогенеза болезней сердца и сосудов [3, 4, 14].

В основе нарушений, ведущих к эндотелиальной дисфункции, лежит изменение продукции синтезируемых сосудистыми эндотелиальными клетками (ЭК) биологически активных соединений, среди которых наибольшее значение с точки зрения рассматриваемой проблемы имеют реактивные формы кислорода (РФК) [8, 15]. В эту группу высокоректогенных молекул входят молекулярный кислород и ряд его производных, образующихся во всех аэробных клетках.

Избыточная продукция РФК (оксидантный стресс) преодолевает защитную функцию антиоксидантных механизмов клетки [15].

Избыток РФК (супероксид-анион, гидроксильный радикал, гидроперекисный радикал, перекись водорода) вызывает и другие изменения функций эндотелия сосудов: торможение эндотелийзависимой вазодилатации; увеличение синтеза адгезивных молекул, прилипание и проникновение моноцитов в сосудистую стенку, привлечение провоспалительных белков и клеток; повышение агрегации тромбоцитов и тромбообразования, активности апоптоза и др. Иначе говоря, повышенное образование РФК при сосудистых нарушениях сопровождается выраженной дисфункцией сосудистого эндотелия. Они (особенно супероксид-анион — O_2^-) обладают способностью тормозить экспрессию и снижать активность eNOS, а также связывать и инактивировать NO, уменьшать его содержание в клетке. Сдвиг физиологического равновесия между NO и O_2^- в сторону последнего нередко ведет к образованию высокотоксичного пероксинитрита ($ONOO^-$), вызывающего повреждение мембран и ДНК клетки, мутации, апоптоз, способствующего развитию воспалительных процессов и других нарушений [3, 15].

Следует отметить, что продукция какой-либо одной РФК может вызывать образование нескольких других. Все они накапливаются в клеточной мембране и могут оказывать неблагоприятные влияния на функции клетки, что ведет, в частности, к вытеканию (утечке) плазмолеммы и дисфункции мембранно-связанных рецепторов [21]. Конечные продукты перекисного окисления липидов, включая ненасыщенные



альдегиды и другие метаболиты, обладают сильными цитотоксическими и мутагенными свойствами [1].

При экспериментальном моделировании артериальной гипертензии у животных увеличение реактивных форм кислорода приводит к эндотелиальной дисфункции, что подтверждается улучшением эндотелийзависимой релаксации при применении антиоксидантов [18].

Моделирование хронической почечной недостаточности у животных показало, что усиленная продукция РФК приводит к снижению биодоступности NO и проявлениям эндотелиальной дисфункции, корригируемой предварительной терапией антиоксидантами [17].

На моделях диабета 2 типа у животных избыточное образование свободных радикалов кислорода также приводило к эндотелиальной дисфункции [19].

Таким образом, учитывая вышесказанное, вполне обоснованным является применение при состояниях, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией, различного рода антиоксидантов или препаратов с антиоксидантными свойствами [7, 13, 16].

В этой связи, **целью настоящего исследования** явилось изучение коронаролитической, эндотелио- и кардиопротективной активности препаратов «Мексидол» (ООО МЦ «Эллара») и «Мексикор» (ООО «ЭкоФармИнвест», Россия). Оба препарата являются производными 3-оксипиридина (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) и отличаются тем, что в состав препарата мексикор, в отличие от мексидола, включена янтарная кислота.

Материалы и методы. *Исследование эндотелио- и кардиопротективной активности препаратов в опытах на крысах.* Опыты проводились на белых крысах самцах линии Wistar массой 180-200 г. Для моделирования эндотелиальной дисфункции N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводился внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут. Исследуемые препараты «Мексидол» и «Мексикор» вводили внутривенно, за 30 минут до введения L-NAME, в дозе 30 мг/кг один раз в день в течение 7 суток. Интактным животным в течение 7 суток внутривенно вводили 1% крахмальный раствор в дозе 10 мл/кг.

На 8-й 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 программно-аппаратного комплекса «Вюрас». Помимо измерения АД проводили ряд функциональных тестов с последующей оценкой изменения параметров гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС) в ответ на внутривенное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного (ЭЗВД) [5, 6], а также изменения параметров гемодинамики в ответ на внутривенное введение раствора нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного (ЭНВД) [5, 6].

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД), представляющему собой отношение площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение НП (ЭНВД) к площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение АХ (ЭЗВД) [5, 6].

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных, находящихся на управляемом дыхании, катетеризировали полость левого желудочка и проводили нагрузочные пробы в представленной последовательности:

1. Проба на адренореактивность (внутривенное одномоментное введение раствора адреналина гидрохлорида $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л, из расчета 0,1 мл на 100 г) [7]. При проведении данной пробы проводилась оценка максимального подъема левожелудочкового давления (ЛЖД) в ответ на введение адреналина.

2. Нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей аорты на 30 с) [7]. После проведения данной пробы рассчитывался показатель истощения миокардиального резерва (выраженный в процентах), равный отношению прироста ЛЖД на 5-й секунде пережатия аорты к приросту ЛЖД на 25-й секунде пережатия аорты.

Исследование коронарного кровотока в экспериментах на собаках. Для проведения экспериментов собак наркотизировали этаминал-натрием (40 мг/кг внутривенно) и вводили гепарин 1000 ЕД/кг внутривенно. Нисходящую ветвь левой коронарной артерии шунтировали с левой сонной артерией. На шунте располагали измеритель кровотока, представляющий собой систему двух дифференциальных манометров StathamP23IDc воспроизводимой частотой мембраны 100 Гц, электронный усилитель до 250 Гц и самописец Н-338-8П. Для изучения сократительной функции миокарда через правую сонную артерию в полость левого желудочка проводили катетер, соединенный с электроманометром W-102 (США). Кроме того, регистрировали системное артериальное и перфузионное давление коронарной системы электроманометрами StathamP23ID (США).

Изучение коронаролитической активности фармакологических препаратов проводилось в опытах на собаках при их интракоронарном введении в дозах 0,25, 0,5 и 1 мг.

Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе MicrosoftExcel. «Описательная статистика» применялась для нахождения среднего значения (M) и ошибки среднего (m). «Двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями» использовался для сравнения показателей в различных группах животных и определения достоверности различий между ними. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты. *Результаты исследования эндотелио- и кардиопротективного действия препаратов в опытах на крысах.* Согласно дизайну исследования в контрольной группе животных эндотелиальную дисфункцию моделировали ежедневным в течение 7 суток внутрибрюшинным введением L-NAME в дозе 25 мг/кг.

«Мексикор» и «Мексидол» в дозе 30 мг/кг вводили внутривенно однократно через 30 минут после введения L-NAME в течение 7 суток.

Влияние соединения исследуемых препаратов на исходные показатели артериального давления у наркотизированных крыс с моделированием L-NAME-индуцированной патологии представлены на рис. 1.

Обнаружено, что изучаемые препараты не предотвращали развития выраженной гипертензии и значения САД и ДАД, были достоверно выше соответствующих значений интактных животных во всех сериях экспериментов (рис. 1).

Коэффициент эндотелиальной дисфункции. На рис. 2 представлены результаты функциональных проб на эндотелийзависимое (ацетилхолин 40 мкг/кг в/в) и эндотелийнезависимое (нитропруссид 30 мг/кг в/в) расслабление сосудов у животных с L-NAME-индуцированной патологией на фоне лечения исследуемыми препаратами с последующим расчетом КЭД. Обнаружено, что мексикор 30 мг/кг и мексидол 30 мг/кг снижали КЭД до $2,9 \pm 0,1$ и $1,9 \pm 0,2$, соответственно, тогда как в группе животных, получавших L-NAME, он составлял $5,4 \pm 0,6$.

Обращает на себя внимание, что мексикор в дозе 30 мг/кг приводил к достоверно более выраженному снижению КЭД на фоне L-NAME-индуцированной патологии в сравнении с мексидолом.

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных с L-NAME-индуцированным дефицитом оксида азота проводились нагрузочные пробы (рис. 3, 4).

Проба на адренореактивность характеризовалась выраженным приростом абсолютных значений ЛЖД, $+dp/dt$, $-dp/dt$. В контрольной группе (животные, получавшие L-NAME) ЛЖД, $+dp/dt$ и $-dp/dt$ составили, соответственно, $247,3 \pm 4,8$, 12109 ± 263 и -6820 ± 303 .

Исследуемые препараты в дозе 30 мг/кг не предотвращали повышение адренореактивности, вызванное L-NAME-индуцированной патологией (рис. 3).

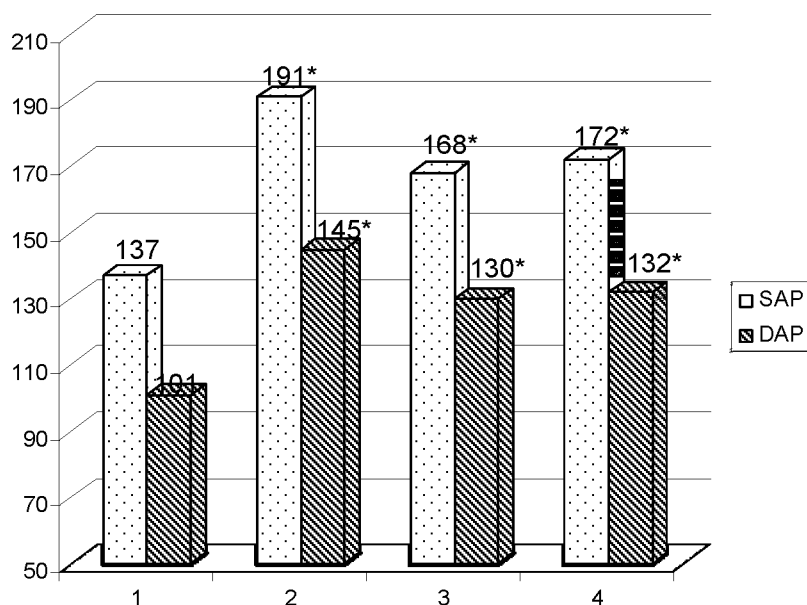


Рис. 1. Влияние антиоксидантов мексикор и мексидолна АД систолическое и АД диастолическое при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита NO. 1 – Интактные; 2 – L-NAME; 3 – L-NAME+Мексидол 30 мг/кг; 4 – L-NAME+Мексикор 30 мг/кг; * – $p < 0,05$ в сравнении с интактными

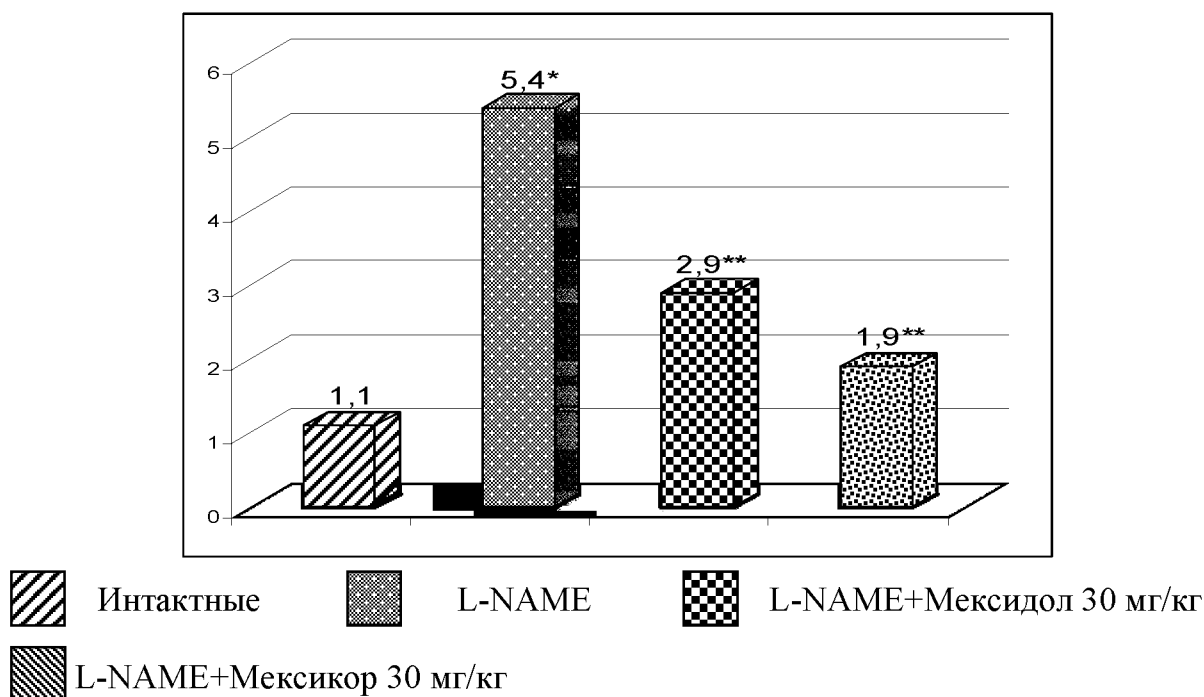


Рис. 2. Влияние мексикора и мексидола на коэффициент эндотелиальной дисфункции при моделировании L-NAME (25 мг/кг внутривенно однократно в течение 7 дней) индуцированного дефицита NO.

* – $p < 0,05$ в сравнении с L-NAME, ** – $p < 0,05$ в сравнении с интактными.

При проведении пробы на нагрузку сопротивлением мексикор и мексидол предотвращали истощение миокардиального резерва (рис. 4). Так, на 25-й секунде проведения пробы данный показатель у интактных животных составил 83,6%. В контрольной группе (L-NAME-индуцированный дефицит NO) – 66,0%. Тогда как результаты у животных, получавших мексидол в дозе 30 мг/кг и мексикор – 30 мг/кг, были максимальными и составили соответственно 80,0% и 84,2%.

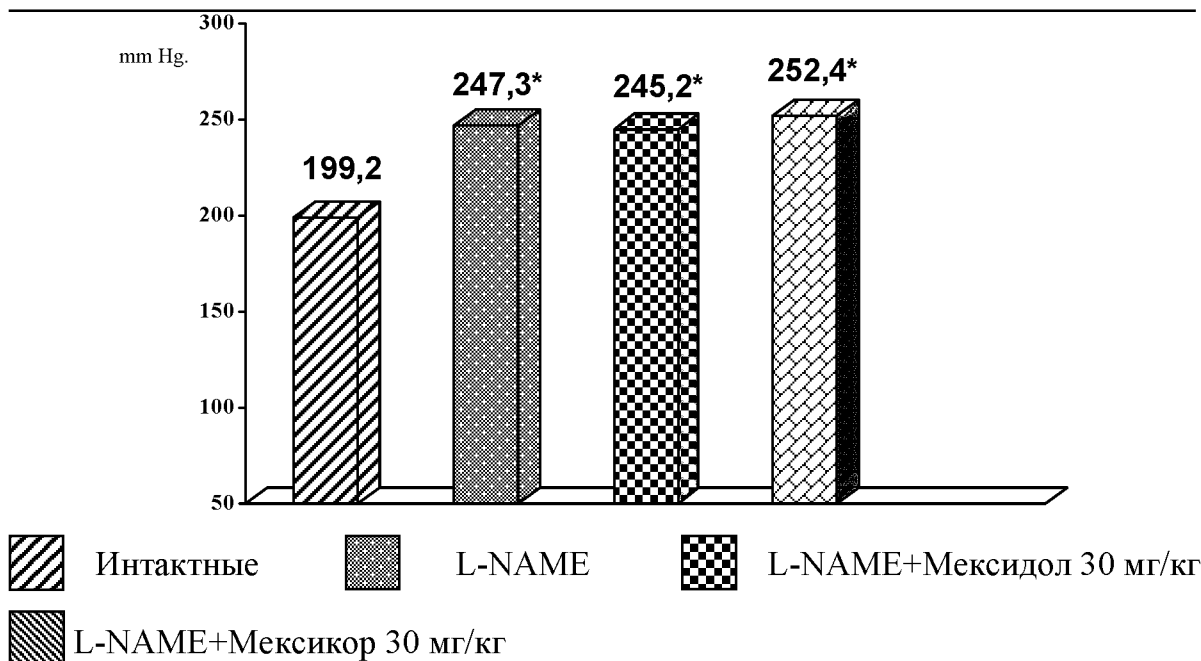


Рис. 3. Влияние мексикора и мексидола на показатели сократимости левого желудочка сердца крыс при проведении пробы на адренореактивность на фоне моделирования дефицита оксида азота введением L-нитро-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг внутрибрюшинно.

* - $p < 0,05$ в сравнении с L-NAME, ** - $p < 0,05$ в сравнении с интактными.

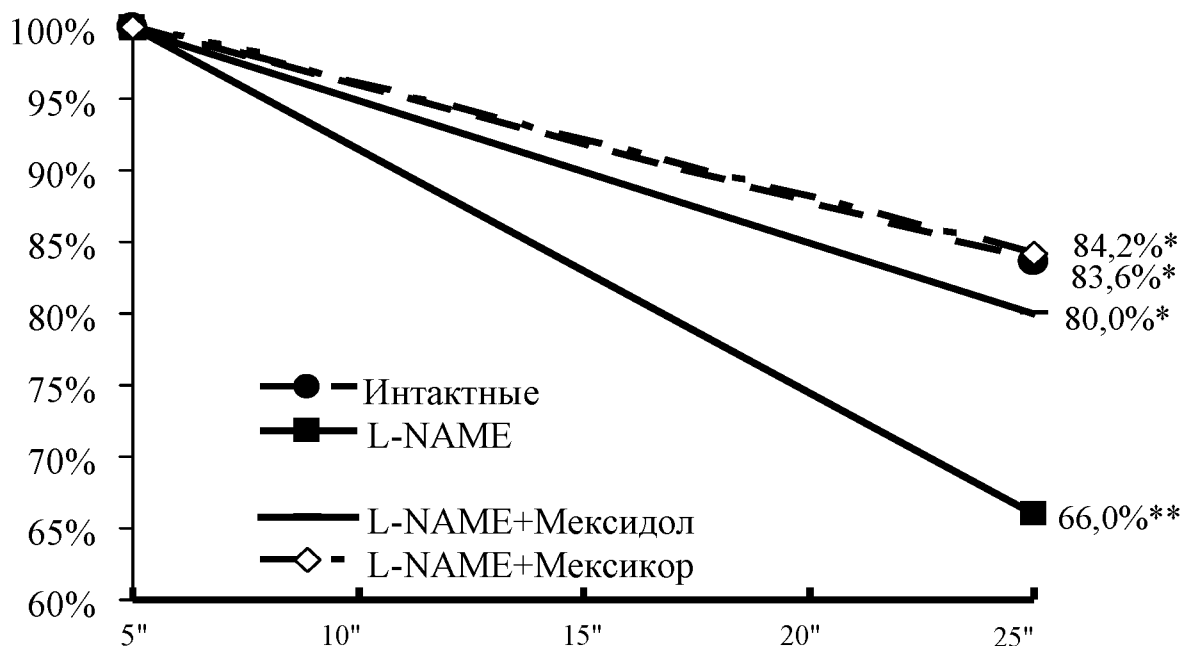


Рис. 4. Влияние мексикора и мексидола на показатели сократимости левого желудочка сердца крыс при проведении пробы на нагрузку сопротивлением на фоне моделирования дефицита оксида азота введением L-нитро-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг внутрибрюшинно.

* - $p < 0,05$ в сравнении с L-NAME, ** - $p < 0,05$ в сравнении с интактными.

Результаты исследования коронарного кровотока в экспериментах на собаках.

Как следует из таблицы, мексидол при внутрикоронарном введении наркотизированным собакам в дозах 0,25, 0,5 и 1 мг вызывал дозозависимую коронародилатацию. Максимум истощения расширительного резерва ($95,6 \pm 9,3$ по ККср) происходил при введении препарата в дозе 1 мг (табл.).



Внутрикоронарное введение мексидола в исследуемых дозах не приводило к изменениям структуры фазного коронарного кровотока: отмечено равномерное дозозависимое (в сравнении с максимально возможным уровнем) увеличение ударного систолического, ударного диастолического, конечно-диастолического и максимального систолического кровотока. Равномерное увеличение систолической и диастолической фракций коронарного кровотока свидетельствует о том, что мексидол не вызывает перераспределения коронарного кровотока и обеспечивает улучшение кровоснабжения как эпикардиальных, так и эндокардиальных слоев миокарда.

Таблица

Сравнительная оценка коронаролитической активности мексикора и мексидола при интракоронарном введении наркотизированным собакам (% истощения расширительного резерва; $M \pm m$)

Показатели	Препарат	Доза, мг		
		0,25	0,5	1,0
ККкд, мл/мин	Мексидол	22,53±4,21	58,09±3,42	89,84±5,12
	Мексикор	29,75±3,15	57,30±4,17	99,56±4,91
ККсист, мл/мин	Мексидол	14,0±5,12	47,37±3,56	74,56±6,73
	Мексикор	27,65±5,14	54,03±3,48	119,7±7,82*
ККср, мл/мин	Мексидол	25,6±4,0	63,4±7,9	95,6±9,3
	Мексикор	32,5±1,23	71,3±5,62	104,1±4,2
Ркд мм рт.ст./мл/мин	Мексидол	40,48±3,12	66,67±4,07	96,07±5,13
	Мексикор	47,62±2,99	73,81±3,29	104,76±6,07
Рсист мм рт.ст./мл/мин	Мексидол	39,08±4,37	75,53±3,02	92,01±4,98
	Мексикор	58,96±4,58*	81,69±3,97	104,89±5,91

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с мексидолом. ККкд – конечно-диастолический коронарный кровоток (мл/мин), ККсист – систолический коронарный кровоток (мл/мин), Ркд – конечно-диастолическое сопротивление коронарных сосудов (мм рт. ст./мл/мин), Рсист – систолическое сопротивление коронарных сосудов (мм рт. ст./мл/мин)

При интракоронарном введении мексикора в дозах 0,25, 0,5 и 1 мг обнаружено дозозависимое коронаролитическое действие. Полное истощение расширительного резерва коронарного русла наблюдалось при внутрикоронарном введении мексикора в дозе 1 мг. Сравнительная оценка коронаролитической активности показала, что мексикор несколько превосходит мексидол (табл.). Как показали наши эксперименты, мексикор равномерно увеличивал систолическую и диастолическую фракции коронарного кровотока во всем диапазоне изученных доз, что свидетельствует об отсутствии влияния препарата на структуру фазного коронарного кровотока (табл.).

В наших экспериментах при интракоронарном введении мексидола и мексикора не обнаружено статистически достоверных изменений показателей кардиогемодинамики (ЛЖД, $+dp/dt_{max}$, $-dp/dt_{max}$, АДсист, АДдиаст, ПДсист, ПДдиаст), что указывает на первичность коронаролитического действия препаратов.

Обсуждение результатов. В настоящее время для коррекции состояний, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией, перспективными считаются препараты, обладающие антиоксидантной активностью, так, как главным механизмом, лежащим в основе эндотелиальной дисфункции, является снижение продукции и биодоступности NO при одновременном повышении уровня супероксид аниона вследствие увеличения окислительной активности НАДФ [2, 7].

Образование оксида азота сопровождается его взаимодействием с супероксид-анион-радикалом с образованием пероксинитрита, которая ответственна за нитрование тирозина [2], цитотоксичность оксида азота и за общее и перманентное повреждение тканей за счет окисления гидроксильным радикалом, а также за развитие атеросклероза. В малых дозах NO и пероксинитрит препятствуют атеросклерозу, но при наличии атеросклероза развивается токсический эффект из-за накопления пероксинитрита в атеросклеротической бляшке [2].

В этой связи, стратегией понижения уровня и прогрессирования атеросклероза, вызванного указанными явлениями, заключается в использовании антиоксидантов с целью сохранения NO-индуцированных сигнальных путей в сосудах [2].

В последнее время в клиническом плане большой интерес представляют синтетические антиоксиданты или препараты, обладающие антиоксидантной активностью. В клинической практике используют синтетические антиоксиданты из группы 3-оксипиридинов (эмоксипин и мексикор-мексидол) [10, 11, 12].

На рис. 5 схематически представлены возможные точки приложения фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции с помощью препаратов с антиоксидантной активностью.

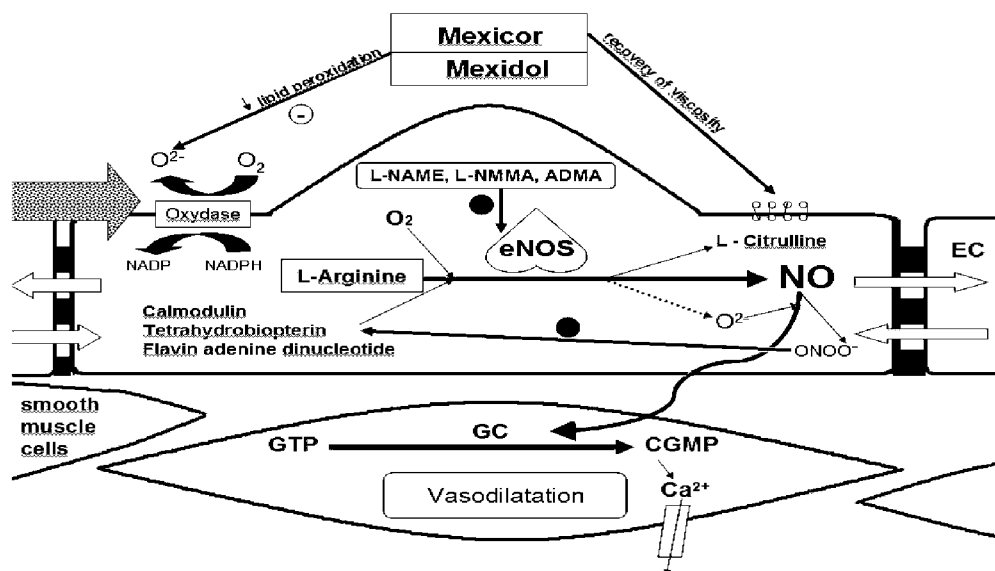


Рис. 5. Точки приложения производных 3-оксипиридина при фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции.

GTP – гуанидин трифосфат, GC – гуанилат циклаза, CGMP – циклический гуанидин монофосфат, EC – эндотелиальная клетка

Препараты, изученные в рамках данного исследования, обладая широким спектром фармакологических эффектов, оказывают мощное положительное влияние на основные звенья патогенеза различных заболеваний, связанных с процессами свободнорадикального окисления, и успешно используются как антистрессорные, противогипоксические, вегетотропные, антиалкогольные, противосудорожные, нейропротекторные и ноотропные средства. Кроме того, их химическая формула и механизм действия объясняют чрезвычайно малые побочные эффекты.

Препараты «Мексидол» и «Мексикор» являются ингибиторами свободнорадикальных процессов перекисного окисления липидов, они активируют супероксиддисмутазу, оказывают влияние на физико-химические свойства мембраны, повышают содержание полярных фракций липидов в мембране, уменьшают соотношение холестерол/фосфолипиды, уменьшают вязкость липидного слоя и увеличивает текучесть мембраны, активизирует энергообмен в клетке и, таким образом, защищают аппарат клеток и структуру их мембран.

Указанные факты подтвердились в лаборатории кардиофармакологии НИИ Экологической медицины Курского государственного медицинского университета. при изучении эндотелиопротективной, кардиопротективной и коронаролитической активности препаратов «Мексидол» и «Мексикор».

Полученные результаты позволяют констатировать выраженную коррекцию эндотелиальной дисфункции при применении препаратов «Мексидол» и «Мексикор» в дозе 30 мг/кг. При этом применение препарата «Мексикор» позволило добиться достоверно более выраженного снижения коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД), по сравнению с препаратом «Мексидол». Значение КЭД в группе животных, получавших «Мексидол», составило $2,9 \pm 0,3$; в группе животных, получавших «Мексикор», данный показатель составил $1,9 \pm 0,2$.

При проведении исследований на открытом сердце обнаружено выраженное и сопоставимое кардиопротективное действие изучаемых препаратов, которое



выражалось в достоверном предотвращении истощения миокардиального резерва при проведении пробы на нагрузку сопротивлением.

Подводя итог фрагменту исследований, где использован комплекс методических подходов, включающих исследование кардиогемодинамики и фазного коронарного кровотока в опытах на наркотизированных собаках, следует отметить, что полученные результаты указывают на наличие у препаратов «Мексикор» и «Мексидол» выраженной кардиотропной активности.

Изучение коронаролитической активности и влияния на структуру фазного коронарного кровотока позволило установить, что препараты проявляли выраженное коронаролитическое действие в дозах 0,25, 0,5 и 1 мг интракоронарно. При этом «Мексикор» проявляет более выраженное, чем у «Мексидола», коронаролитическое действие. Производные оксипиридина не влияют на структуру фазного коронарного кровотока и улучшают кровоснабжение эпикардиальных и эндокардиальных слоев миокарда.

Возможно, превосходство в эндотелиопротективном и коронаролитическом действии мексикора над мексидолом обусловлено введением янтарной кислоты в субстанцию препарата «Мексикор».

В заключение можно сказать, что выяснение конкретных механизмов оксидативного стресса, приводящего к возникновению эндотелиальной дисфункции, представляет не только теоретический, но и несомненный практический интерес. Рассмотренные выше и другие аспекты этой проблемы могут служить основой для разработки соответствующих профилактических и терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение или устранение отмеченных нарушений – одного из ведущих факторов патогенеза болезней сердечно-сосудистой системы.

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

Литература

1. Гурбанов, К.К. Сравнительная оценка антиишемического действия верапамила на разных моделях ишемии миокарда / К.К. Гурбанов, Г.В. Ковалев, А.А. Паперно // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т.54, №4. – С. 21-23.
2. Марков, Х.М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система / Х.М. Марков // Успехи физиол. наук. – 2001. – Т. 32. – № 3. – С. 49-65.
3. Марков, Х.М. Простаноиды и атеросклероз / Х.М. Марков // Патологическая физиология. – №1. – 2004. – С. 2-8.
4. Марков, Х.М. Сосудистые эффекты липопротеинов и оксид азота: клеточные и молекулярные механизмы / Х.М. Марков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – №3. – С. 2-7.
5. Пат. 2301015 Российская Федерация, МПК⁷ А61В 5/02. Способ оценки эндотелиальной дисфункции / Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И. и др.; заявители и патентообладатели Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И. – № 2005113243/14; заявл. 10.1.2006; опубл. 20.06.07, Бюл. № 17. – 7 с.: ил.
6. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита оксида азота / М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71(2). – С. 29-31
7. Противоишемический и кардиопротективный эффект мексидола / В.В. Гацура, В.В. Пичугин, Л.Н. Сернов, Л.Д. Смирнов // Кардиология. – 1996. – № 1. – С. 59-62.
8. Beneficial effect of antioxidants and L-arginine on oxidant-sensitive gene expression and endothelial NO synthase activity at sites of disturbed shear stress / F. Nigris, L.O. Lerman, S.W. Ignarro et al. // PNAS. – 2003. – Vol. 100. – P. 1420-1425.
9. Bonetti, P.O. Endothelial Dysfunction. A Marker of Atherosclerotic Risk / P.O. Bonetti, L.O. Lerman, A. Lerman // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 168-175.
10. Dietary L-arginine reduces the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits – comparison with lovastatin / R.H. Böger, S.M. Böger, R.P. Brandes et al. // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 1282-1290.
11. Effect of dietary antioxidants on endothelial dysfunction induced by high-fat meal / K. Esposito, F. Nappo, G. Giugliano et al. // Am. J. Clin. Nutrition. – 2003. – Vol. 77, № 1. – P. 139-143.



12. Eicosapentaenoic acid protects endothelial cells against anoikis through restoration of cFLIP / T. Suzuki, K. Fukuo, T. Suhara et al. // *Hypertension*. 2003. – Vol. 42. – P. 342-348.
13. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2673-2678.
14. Frisbee, J.C. Impaired NO-dependent dilation of skeletal muscle arterioles in hypertensive diabetic obese Zucker rats / J.C. Frisbee, D.W. Stepp // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. H1304-H1311
15. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers / Ò. Heilzer, Ò. Schlinzig, K. Krohn et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, N 22. – P. 2638-2646.
16. Hydroxynonenal induces dysfunction and apoptosis in cultured endothelial cells / U. Herbst, M. Toborek, S. Kaiser et al. // *J. Cell. Physiol.* – 1999. – Vol. 181. – P. 295-303.
17. Landmesser, U. Pharmacological approaches to improve endothelial repair mechanisms / U. Landmesser, Á. Hornig, H. Drexler // *Circulation* – 2004 – Vol. 109, № 21, suppl. 1. – P. 1129-1133.
18. Somers, M.J. Reactive oxygen species and the control of vasomotor tone / M.J. Somers, D.J. Harrison // *Curr. Hypertens. Rep.* – 1999. – Vol. 1. – P. 102-108.
19. Taniyama, Y. Complex multiplication of abelian varieties and applications to number theory / Y. Taniyama, K.K. Griendling // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42, № 6. – P. 1075-1081.
20. Touys, R.M. Oxidative stress and vascular damage in hypertension / R.M. Touys // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2000. – Vol. 2. – P. 98-105.
21. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors / U. Laufs, F. La, J. Plutzky, J.K. Liao // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 1129-1135.
22. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: Role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase / U. Landmesser, S. Spiekermann, X Dikalov et. al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 3073-3078.

POSSIBLE PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND CORONARY BLOOD FLOW WITH MILDRONATE AND MEXICOR

M.V. KOROKIN¹
M.V. POKROVSKIY¹
E.A. KONOVALOVA²
V.A. SAVVIN¹
N.F. GONCHAROV²
T.A. DENISUK²
L.V. KOTELNIKOVA²
Z.S. LESOVAYA¹
T.V. OSTASHKO¹

The study of endothelioprotective, cardioprotective activity and coronary blood flow of drugs "Meksidol" and "Mexicor" shown severe correction of endothelial dysfunction. In this case the use of the drug "Mexicor" led to a significantly more pronounced reduction of the coefficient of endothelial dysfunction (CED), compared with the drug "Meksidol". Study of coronary blood flow and influence on the phase structure of the coronary blood flow revealed that the drug showed a pronounced effect at doses of 0,25, 0,5 and 1 mg of intracoronary.

¹⁾ *Belgorod National Research University*

Key words: endothelial dysfunction, coronary blood flow, mexidol, mexicor.

²⁾ *Kursk State Medical University*

e-mail: mkorokin@mail.ru