

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ КОМБИНАЦИЕЙ L-НОРВАЛИНА И МЕКСИДОЛА

Е.А. КОНОВАЛОВА¹
Е.С. ЧЕРНОМОРЦЕВА¹
М.В. КОРОКИН²
Т.Г. ПОКРОВСКАЯ²
Э.Н. ДУДИНА¹
Д.В. ЛОПАТИН¹
Т.А. ДЕНИСЮК¹
Л.В. КОТЕЛЬНИКОВА¹
Ж.С. ЛЕСОВАЯ²

¹⁾ Курский государственный
медицинский университет

²⁾ Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: el.konovalo2011@yandex.ru

В результате исследования было показано, что комбинированное применение неселективного ингибитора аргиназы L-норвалина и антиоксиданта мексидола оказывает выраженное эндотелиопротективное действие на модели L-NAME-индуцированного дефицита NO, что выражалось в преобладании эндотелийзависимого расслабления сосудов, снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции увеличением продукции оксида азота.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, L-норвалин, мексидол.

В настоящее время практически любое сердечно-сосудистое заболевание следует рассматривать в рамках сердечно-сосудистого континуума – патологического процесса, при котором отдельные нозологические формы или синдромы через определенные механизмы становятся первичными факторами риска развития сердечной патологии. Одним из ключевых звеньев сердечно-сосудистого континуума является эндотелиальная дисфункция (ЭД).

Эндотелий играет ключевую роль в поддержании нормального тонуса и структуры сосудов, локального гомеостаза и процессов пролиферации клеток стенок сосудов.

При разных заболеваниях способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы уменьшается, а образование сосудосуживающих сохраняется или увеличивается, т. е. формируется дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов.

Эндотелиальная дисфункция, сопряженная с нарушением продукции оксида азота (NO), является одним из начальных нарушений метаболизма в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Оксид азота образуется из аминокислоты L-аргинин. Метаболизм L-аргинина в клетках протекает по двум путям [1]. L-аргинин посредством аргиназы гидролизует в орнитин и мочевины. Другой путь превращения L-аргинина – в оксид азота и цитрулин – катализируется NO-синтазой. Ферменты аргиназа и NO-синтаза конкурируют между собой за общий субстрат L-аргинин [13]. Повышение активности фермента аргиназы ведет к снижению образования главного вазодилататора –NO, то есть к развитию ЭД [14, 15, 16, 17].

Одним из перспективных путей коррекции ЭД в настоящее время считают использование ингибиторов аргиназы. Механизм их действия заключается в блокировании фермента аргиназы, следовательно, в нарушении превращения L-аргинина в орнитин и мочевины [15]. Вследствие этого большее количество L-аргинина расщепляется под действием NO-синтазы с образованием оксида азота. Тем самым, ингибиторы аргиназы предотвращают развитие дефицита оксида азота как одного из важнейших этиологических факторов эндотелиальной дисфункции.

Ингибиторы аргиназы могут быть селективными и неселективными. Некоторые из ингибиторов аргиназы уже исследованы *in vitro* [17]. Наименее изучен из группы неселективных ингибиторов аргиназы L-норвалин.

В основе нарушений, ведущих к эндотелиальной дисфункции, лежит изменения продукции синтезируемых сосудистыми эндотелиальными клетками (ЭК)



биологически активных соединений, среди которых наибольшее значение с точки зрения рассматриваемой проблемы имеют реактивные формы кислорода (РФК) [6, 8]. 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 [17].

Оксидантный стресс связан с интенсификацией свободно-радикальных процессов в организме и является следствием усиленного образования активных форм кислорода (АФК) – гидроксил-радикала (HO^\bullet), анион-радикала ($\text{O}_2^{\bullet-}$), оксида азота (NO), а также потенциальных эндогенных прооксидантов: пероксида водорода, гипохлорной кислоты, перокснитрита, липогидропероксидов и органических свободных радикалов [2, 6, 7, 8]. Установлено, при артериальной гипертензии (АГ) происходит повышенное накопление АФК в сосудистой стенке с перекисным повреждением клеточных элементов [3, 5, 9]. Они 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 $\text{O}_2^{\bullet-}$ в сторону последнего нередко ведет к образованию высокотоксичного пероксинитрита (ONOO^\bullet), вызывающего повреждение мембран и ДНК клетки, мутации, способствующего развитию воспалительных процессов и других нарушений [4]. Конечные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), включая ненасыщенные альдегиды и другие метаболиты, обладают сильными цитотоксическими и мутагенными свойствами.

Избыток реактивных форм кислорода вызывает существенные изменения функции эндотелия сосудов: торможение эндотелийзависимой вазодилатации, увеличение синтеза адгезивных молекул, что ведет к прилипанию и проникновению моноцитов в сосудистую стенку, превращению их в макрофаги; увеличение продукции различного рода факторов роста, повышение агрегации тромбоцитов и тромбообразования, активности апоптоза и др. В целом возникает выраженная дисфункция сосудистого эндотелия [8, 10, 20].

Показано, что супероксид-анион обладает способностью тормозить экспрессию и активность eNOS, а также связывать и инактивировать NO , уменьшая его концентрацию в ЭК [8].

В соответствии с результатами ряда исследований установлено, что наиболее подвержены свободнорадикальному окислению липопротеиды низкой плотности (ЛПНП). Их окисление сопровождается изменением структуры частицы ЛПНП. Такие пространственно изменённые частицы активно захватываются макрофагами и трансформируются в богатые липидами «пенистые клетки» и секретируют хемотаксический белок и фактор, стимулирующий колониобразование, что приводит к концентрированию перегруженных липидами клеток с образованием липидных пятен и полос [2, 4, 5, 6]. Из изложенного становится понятной важная роль окисленных липопротеидов низкой плотности (oЛПНП) в развитии эндотелиальной дисфункции, нарушении микроциркуляции и формировании предатеросклеротических липоидозных повреждений сосудистой стенки [6].

В этой связи коррекция свободнорадикальных процессов при ЭД представляется крайне важной, т. к. позволяет предотвратить ускоренную деградацию NO , восстановить активность NO -синтазы, экспрессию NO в кровотоке и препятствовать развитию эндотелиальной дисфункции [2, 3, 11].

Производное 3-оксипиридина мексидол – антиоксидантный препарат, регулирующий метаболические процессы в миокарде и сосудистой стенке, уменьшает проявления окислительного стресса, тормозит свободнорадикальное перекисное окисление липидов и повышает активность антиоксидантной системы ферментов [3].

Мексидол активирует супероксиддисмутазу, оказывает влияние на физико-химические свойства мембраны, повышает содержание полярных фракций липидов в мембране, уменьшают соотношение холестерол/фосфолипиды, уменьшают вязкость липидного слоя увеличивает текучесть мембраны, активирует энергообмен в клетке и, таким образом, защищает аппарат клеток и структуру их мембран.

В клинической практике врач всегда имеет дело с сочетанной патологией. Нозологические формы тесно переплетены друг с другом, имеют общие

патогенетические звенья, и проблема эффективной коррекции органных нарушений требует новых методов и средств [5]. Анализ результатов сочетанного действия ингибиторов аргиназы и антиоксидантов на сердечно-сосудистую систему может позволить определить качественно новые показания для применения этих препаратов.

Цель исследования: изучение эндотелиотропных эффектов сочетанного использования ингибитора аргиназы L-норвалина и антиоксиданта мексидола.

Материалы и методы. Опыты проводили на самцах белых крыс линии Вистар массой 250±50 г. Для моделирования эндотелиальной дисфункции внутрибрюшинно вводился блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) в дозе 25 мг/кг/сут. в течение 7 дней.

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 датчика и компьютерной программы «Віорас». 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) [12], 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) [12].

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД), представляющему собой отношение площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение НП – эндотелий независимая вазодилатация (ЭНВД) к площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение АХ – эндотелий зависимая вазодилатация (ЭЗВД) [12].

Биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции служили TotalNO (NOx) и концентрация C-реактивного белка (СРБ). Нами использована модификация метода определения стабильных метаболитов NO. Принцип метода заключается в одновременном восстановлении нитратов в нитриты в присутствии хлористого ванадия и реакции диазотирования с последующим развитием окраски.

Уровень C-реактивного белка определяли иммунотурбидиметрическим методом измерения при длине волны 340 нм, с использованием нелинейной калибровки при помощи реагентов «Human» (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе «Виталаб Флексор».

Экспериментальные животные были разделены на группы (n=10): I – интактные; II – с введением L-NAME; III – на фоне L-NAME введение L-норвалина в дозе 10 мг/кг в виде водного раствора внутрижелудочно через зонд однократно в сутки в течение 7 дней; IV – с введением на фоне L-NAME мексидола в виде водного раствора в дозе 60 мг/кг ежедневно один раз в сутки внутрижелудочно через зонд; V – с введением на фоне L-NAME комбинации L-норвалина и мексидола в дозе 10 мг/кг и 60 мг/кг соответственно внутрижелудочно, один раз в сутки в течение 7 дней через 30 минут после введения L-NAME.

Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе Microsoft Excel версии 10.0 при помощи средств пакета анализа. «Описательная статистика» применялась для нахождения среднего значения (M) показателей и ошибки среднего (m) в каждой группе животных; данные в тексте и таблицах представлены в виде M±m.

«Двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями» использовался для сравнения соответствующих показателей в различных группах животных и определения достоверности различий между ними путем вычисления вероятности возможной ошибки (p). Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты. Влияние L-норвалина и мексидола, а также их сочетанного применения в дозах 10 мг/кг и 60 мг/кг соответственно на исходные показатели артериального давления у наркотизированных крыс с моделированием L-NAME-индуцированной патологии представлены в таблице.



Таблица

Изменение показателей гемодинамики и функциональных проб при применении комбинации L-норвалина (10 мг/кг) и мексидола (60 мг/кг) на фоне моделирования L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции (M±m, n=10)

Группы животных	Функциональная проба	САД мм рт. ст.	ДАД мм рт. ст.	ЧСС уд./мин.	S (усл. ед.)	КЭД
Интактные	Исходные	137,7±3,7	101,9±4,3	453,8±11,6		1,1 ±0,1
	АХ	84,3±4,5	38,7±2,8	448,3±11,0	1268,0±74,8	
	НП	83,0±3,7	42,1±4,4	464,1±11,5	1375,3±93,7	
L-NAME (25 мг/кг)	Исходные	190,3±6,7*	145,0±3,9*	417,2±11,7		5,4 ±0,6*
	АХ	110,6±5,2*	82,8±6,6*	399,8±15,6*	695,3±87,6*	
	НП	88,7±4,7	50,8±4,2	401,7±11,8	3322,7±116,7*	
L-NAME (25 мг/кг)+ L-норвалин (10 мг/кг)	Исходные	180±4,7*	144,6±5,1*	371,4±11**		2,1 ±0,2**
	АХ	106,7±4,9*	56,1±1,8**	344,2±15**	1360,6±126,9**	
	НП	129,3±5,1**	64,6±2,5*	358,3±12**	2827,2±429,1**	
L-NAME (25 мг/кг)+ мексидол (60 мг/кг)	Исходные	168,1±1,3*	135,6±1,2*	361,3±8,1**		2,9 ±0,2**
	АХ	80,4±2,6**	51,3±4,3**	353,0±6,9**	1344,9±169,3**	
	НП	80,7±5,1*	45,7±2,0*	379,2±7,3**	3897,6±323,7*	
L-NAME (25 мг/кг)+ L-норвалин (10 мг/кг)+ мексидол (60 мг/кг)	Исходные	160,2±1,5**	131,±3,5*	399,0±19**		1,4 ±0,2**
	АХ	85,5±3,5**	62,6±3,6**	346,1±10**	1847,0±265,9**	
	НП	87,4±4,7*	51,8±4,6*	357,4±12**	2131,8±207,9**	

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

Обнаружено, что семидневное введение L-NAME по обозначенной схеме вызывает артериальную гипертензию (табл.). Обработка полученных экспериментальных данных при проведении функциональных проб на эндотелийзависимое и эндотелийнезависимое расслабление сосудов у экспериментальных животных позволила установить повышение КЭД в 5 раз в группе с блокадой NO синтазы.

Значения показателей САД и ДАД в группе интактных животных приняты целевыми значениями артериального давления. В ходе эксперимента выявлено, что сочетанное применение L-норвалина и мексидола, в отличие от монотерапии этими препаратами, оказывало гипотензивный эффект, который достоверно отличался от показателей животных с монотерапией исследуемыми веществами на фоне L-NAME.

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 сочетанной терапии мексидолом (60 мг/кг) и L-норвалином (10 мг/кг) позволили установить их значительный эндотелиопротективный эффект, что выражалось в преобладании эндотелийзависимого расслабления сосудов.

При этом КЭД снижался до $1,4 \pm 0,2$ усл. ед., что достоверно отличалось от монотерапии мексидолом ($2,9 \pm 0,2$ усл. ед.). Обращает на себя внимание, что этот результат несколько лучше, чем при монотерапии L-норвалином ($2,1 \pm 0,2$ усл. ед.).

В сочетании с описанными сведениями о благоприятном влиянии комбинированного использования ингибитора аргиназы L-норвалина и синтетического антиоксиданта мексидола на исходные цифры артериального давления, полученные данные свидетельствуют об эффективности сочетанного использования L-норвалина с мексидолом для коррекции L-NAME-индуцированной патологии, что позволяло умеренно снизить значения артериального давления при эффективном снижении КЭД.

Введение блокатора эндотелиальной NO-синтазы L-NAME вызывает нарушение синтеза оксида азота, а исследуемая комбинация препаратов восстанавливает необходимый для нормального функционирования эндотелия уровень NO.

Концентрация нитрит-ионов (NOx) под влиянием комбинированного применения L-норвалина и мексидола увеличивалась до $5,8 \pm 0,4$ мкмоль/л и статистически достоверно не отличалась от показателей интактных животных $7,2 \pm 0,6$ мкмоль/л.

Монотерапия L-норвалином и мексидолом также приводила к повышению концентрации NOx в сыворотке крови до $4,3 \pm 0,6$ и $4,7 \pm 0,3$ мкмоль/л соответственно, но не столь значительному, по сравнению с комбинацией препаратами. Бывающие результаты активности NO-продуцирующей функции эндотелия позволяют предполагать, что оба препарата оказывают влияние на предотвращение падения концентрации нитрит-ионов NOx в плазме лабораторных животных в условиях L-NAME-индуцированного дефицита NO.

В дополнение к позитивным эффектам препаратов, направленных на увеличение уровня оксида азота, нами доказана и противовоспалительная составляющая их эндотелиопротективного действия. Уровень в плазме важнейшего регулятора воспалительных и иммунных процессов – С-реактивного белка (СРБ) – в интактной группе составлял $0,4 \pm 0,1$ мг/дл. Моделирование дефицита оксида азота закономерно повышало уровень СРБ до $2,4 \pm 0,2$ мг/дл. Введение L-норвалина приводило к снижению уровня данного цитокина что составляло $0,9 \pm 0,1$ мг/дл. Обращает на себя внимание, что мексидол в виде монотерапии и в комбинации с L-норвалином одинаково эффективно значительно сокращал концентрацию СРБ в крови экспериментальных животных до $0,6 \pm 0,1$ мг/дл. Последнее позволяет предполагать, что именно мексидол оказывает основное влияние на падение концентрации СРБ.

Обсуждение результатов. Последние годы ознаменовались интенсивным развитием фундаментальных и клинических исследований роли сосудистого эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Была создана теоретическая основа для нового направления фундаментальных и клинических исследований – изучение роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе ССЗ и поиск способов ее эффективной коррекции [4, 5, 9, 11].

Основной задачей нашего исследования являлось изучение возможности коррекции L-NAME-индуцированной дисфункции эндотелия в эксперименте комбинацией ингибитора аргиназы L-норвалином с синтетическим антиоксидантом мексидолом.

Монотерапия исследуемыми препаратами не приводила цифры артериального давления к заданному уровню, и, следовательно, мексидол и L-норвалином не могут рассматриваться в виде монотерапии на модели с L-NAME-индуцированной артериальной гипертензией.

При комбинированном использовании исследуемых препаратов исходные цифры артериального давления при моделировании L-NAME-индуцированной артериальной гипертензии были значительно ниже, чем в группах с монотерапией L-норвалином и мексидолом, и это дает возможность предположить, что в основе эндотелиопротективной эффективности предложенной комбинации лежит влияние на два разных патогенетических звена.

С одной стороны, мексидол тормозит процессы свободнорадикального окисления, активирует супероксиддисмутазу, повышает содержание полярных фракций липидов в мембране, уменьшает вязкость липидного слоя увеличивает текучесть мембраны, активирует энергообмен в клетке и, таким образом защищает клеточную структуру мембран, одновременно способствуя активации NO синтазы, увеличивая продукцию оксида азота.

С другой стороны, L-норвалин ингибирует фермент, разрушающий субстрат для образования оксида азота, компенсирует нарушения выработки NO в эндотелии. L-норвалин также реализует свои протективные эффекты за счет способности ингибировать S6K1-киназу рибосомального белка, участвующего в синтезе молекул адгезии, в частности E-селектина, VCAM-1 и ICAM-1, торможения образования тромбосана A2 и тромбоцитарно-фибринового комплекса, увеличения образования плазмينا и разрушения фибрина, снижения вязкости крови; снижения формирования свободных радикалов и обеспечения удаления их из клеток эндотелия [15, 16, 18, 19, 20].



Результаты проведенных нами экспериментов свидетельствуют о том, что комбинация мексидола с L-норвалином обладает выраженным терапевтическим эффектом в отношении восстановления регуляторной функции эндотелия и способствует восстановлению активности NOсинтазы, о чем судили по возрастанию концентрации суммарного нитрат и нитрит-ионов, т. е. конечных метаболитов оксида азота.

Можно считать, что это связано с увеличением биодоступности NO, поскольку антиоксиданты, уменьшая окислительный стресс, препятствуют деградации оксида азота, а блокирование аргиназы приводит к повышению эндогенного синтеза L-аргинина и восстановлению продукции NO. В дополнение к позитивным эффектам препаратов, направленных на увеличение уровня оксида азота, нами доказана и противовоспалительная составляющая их эндотелиопротективного действия.

Рассмотренные выше аспекты этой проблемы могут служить основой для разработки новых профилактических и терапевтических мероприятий, а также дать перспективу их использования в качестве дополнения к существующим методам лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Монотерапия L-норвалином и мексидолом по проявленным эндотелиопротективным свойствам значительно уступала сочетанному использованию этих препаратов. Таким образом, комбинированное применение неселективного ингибитора аргиназы и синтетического антиоксиданта для достижения эндотелиопротективных эффектов следует рассматривать как более рациональное, что позволяет за счет патогенетически оправданного воздействия на антиоксидантную и антиаргиназную системы рекомендовать его к широкому клиническому изучению.

Выводы:

Комбинация L-норвалина в дозе 10 мг/кг и мексидола в дозе 60 мг/кг на фоне L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции обладает выраженным эндотелиопротективным действием, что выражается в преобладании эндотелийзависимого расслабления сосудов, существенном снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции, а также в предотвращении снижения концентрации стабильных метаболитов оксида азота и снижении уровня маркера воспалительных изменений сосудистой стенки – C-реактивного белка.

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

Литература

1. Бабушкина, А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины. / А.В. Бабушкина // Укр. мед. журн. – 2009. – Т. 6, № 74. – С. 43-48.
2. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, Ю.А. Данилогорская и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 6. – С. 4-9.
3. Булахова, Е.Ю. Использование препарата «Мексидол» для оптимизации лечения артериальной гипертензии у больных молодого возраста / Е.Ю. Булахова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Прил. 1. – С. 101-103.
4. Головченко, Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская // Consilium-Medicum Ukraina. – 2008. – №11. – С. 38-40.
5. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб., 2003. – 184 с.
6. Марков, Х.М. Сосудистые эффекты липопротеинов и оксид азота: клеточные и молекулярные механизмы / Х.М. Марков // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2006. – № 3. – С. 2-7.
7. Марков, Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х.М. Марков // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 12. – С. 62-80.
8. Марков, Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия / Х.М. Марков // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2005. – № 4. – С. 5-9.
9. Мартынов, А.И. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью / А.И. Мартынов, Н.Г. Аветян, Е.В. Акатова // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 10. – С. 101-104.



10. Микроциркуляция в кардиологии / под ред. В.И. Маколкина. – М.: Визарт, 2004. – 136 с.
11. Намаканов, Б.А. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии – фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / Б.А. Намаканов, М.М. Расулов // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2005. – № 6, ч. 2. – С. 98-101.
12. 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 // Кубан. науч. мед. вестн. – 2006. – № 10(91). – С. 72-77.
13. Arginase inhibition restores arteriolar endothelial function in Dahl rats with salt-induced hypertension / F.K. Johnson et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2005. – Vol. 288. – P.1057-1062.
14. Ash, D.E. Structure and function of arginases / D.E. Ash // J. Nutr. – 2004. – Vol. 134, №10. – P. 2760-2764.
15. Inhibition of arginase activity enhances inflammation in mice with allergic airway disease, in association with increases in protein S-nitrosylation and tyrosine nitration / K. Ckless et al. // J. Immunol. – 2008. – Vol. 181, № 6. – P. 4255-4264.
16. Morris, Jr.S.M. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases / Jr.S.M. Morris // British Journal of Pharmacology. – 2009. – № 157. – P. 922-930.
17. Taniyama, Y. Complex multiplication of a belian varieties and applications tonumber theory / Y. Taniyama, K.K. Griendling // Hypertension. – 2003. – Vol. 42, № 6. – P. 1075-1081.
18. The vascular effects of different arginase inhibitors in rat isolated aorta and mesenteric arteries / N.N. Huynh et al. // Br. J. Pharmacol. – 2009. – Vol. 156. – P. 84-93.
19. Upregulation of vascular arginase in hypertension decreases nitric oxide-mediated dilation of coronary arterioles / C. Zhang et al. // Hypertension. – 2004. – Vol. 44. – P. 1-9.
20. Zhang, H. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction / H. Zhang, Y. Park, J. Wu // Clin. Sci. – 2009. – Vol. 116, № 3. – P. 219-230.

CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION BY COMBINATION OF L-NORVALINE AND MEXIDOL

E.A. KONOVALOVA¹
E.S. CHERNOMORTSEVA¹
M.V. KOROKIN²
T.G. POKROVSKAYA²
E.N. DUDINA¹
D.V. LOPATIN¹
T.A. DENISUK¹
L.V. KOTELNIKOVA¹
Z.S. LESOVAYA²

As a result of research it has been shown, that the combined application of non-selective inhibitor of arginase L-norvaline and antioxidant mexidol expressed endothelioprotective action on model of L-NAME-induced deficiency NO that was expressed in prevalence of endothelium dependent relaxations of vessels and decreasing of the coefficient of endothelial dysfunction, increased production of nitric oxide.

¹⁾ *Kursk State Medical University*

Key words: endothelial dysfunction, L-norvaline, mexidol.

²⁾ *Belgorod National Research University*

e-mail: el.konovalo2011@yandex.ru