

## Сравнительная эндотелиопротективная активность ингибиторов аргиназ

П. И. Лосенок<sup>1</sup>, И. Н. Ершов<sup>1</sup>, В. А. Куликовская<sup>2</sup>, Л. В. Котельникова<sup>2</sup>, М. В. Покровский<sup>2</sup>, К. В. Сароян<sup>1</sup>, Т. Г. Покровская<sup>2</sup>, В. И. Кочаров<sup>2</sup>, М. В. Сытник<sup>1</sup>, Т. А. Денисюк<sup>1</sup>, О. С. Полянская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

**Цель.** Изучение селективного ингибитора аргиназы II N ( $\omega$ )-гидроху-ног-L-arginine (Nog-NOHA) на эндотелиальную дисфункцию при моделировании дефицита оксида азота в сравнении с неселективным ингибитором аргиназ I и II L-норвалином.

**Методы.** Опыты проводились на белых крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г. N-нитро-L-аргинин метилловый эфир (L-NAME) вводился ежедневно один раз в сутки, внутривенно, в дозе 25 мг/кг/сут. На 8-й день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) регистрировали показатели артериального давления (АД), проводили введение фармакологических агентов (ацетилхолин (АХ) в дозе 40 мкг/кг, нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг) в правую бедренную вену. Степень ЭД у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту ЭД (КЭД). КЭД является отношением площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение НП к площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение АХ. Показатели гемодинамики измеряли непрерывно посредством датчика TSD104A и комплекса MP100, производства Biopac System, Inc., США. Биохимическим маркером развития ЭД служил уровень Total NO. Nog-NOHA и L-норвалин вводили внутривенно в дозе 1,0 мг/кг/сут. на фоне введения L-NAME.

**Результаты.** Обнаружено, что моделирование ЭД приводит к выраженному повышению АД — значения САД и ДАД составили  $190,3 \pm 6,7$  и  $145,0 \pm 3,9$  мм рт.ст. Параллельно в 5 раз увеличивался коэффициент эндотелиальной дисфункции и более чем в 2 раза снижалось содержание нитрит ионов. Nog-NOHA предотвращал развитие артериальной гипертензии (АГ), однако цифры АД не достигали целевых значений и составили  $161,2 \pm 7,5$  и  $120,0 \pm 4,9$  мм рт.ст., L-норвалин не оказывал значимого гипотензивного действия. В группе животных с введением Nog-NOHA наблюдалось снижение КЭД до  $1,8 \pm 0,05$  у.е., тогда как L-норвалин в указанной дозе не влиял на данный показатель. Содержание нитрит ионов увеличивалось под влиянием Nog-NOHA и не изменялось в экспериментах с L-норвалином.

**Выводы.** Таким образом, селективный ингибитор аргиназы II N ( $\omega$ )-hydroxy-nog-L-arginine (Nog-NOHA) превосходит по эндотелиопротективной активности неселективный ингибитор аргиназ I и II L-норвалин, что вероятно, связано с преимущественной локализацией аргиназы II в эндотелиоцитах сосудистой стенки. Исследование выполнено в рамках государственного задания на НИОКР (госконтракт № 4.913.2011) и при поддержке гранта Президента РФ № МК-905.2012.4.

## Оценка *in vitro* иммуномодулирующих свойств биологически активных веществ на примере тритерпеновых гликозидов и флавоноидов

И. А. Лупанова, В. К. Колхир, Т. А. Сокольская, М. Ф. Минеева

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва

**Цель.** Изучить иммуномодулирующие свойства биологически активных веществ (БАВ) на примере тритерпеновых гликозидов (ТГ) и флавоноидов (Ф) с применением специфических ферментных биотест-систем в условиях опытов *in vitro*.

**Методы.** Использовали специфическую ферментную биотест-систему *in vitro* на основе лимитирующего фермента терминальной стадии фагоцитоза — НАДФН-оксидазы, позволяющая выявлять иммуномодулирующую активность БАВ. БАВ: Ф — кверцетин и его гликозид рутин (коммерческие препараты); ТГ — бико-

лорозиды А и В, выделенные из качима двцветного (*Gypsophila bicolor*). Для сравнительного изучения механизмов действия ТГ и Ф определяли кинетические параметры НАДФН-оксидазной реакции в присутствии биколорозидов А и В, различающихся на одну молекулу глюкозы в гликозидной части (ГЧ), кверцетин и рутин, отличающегося от кверцетина наличием ГЧ. Для сравнения были взяты: протимозин б — известный природный активатор гуморального иммунитета, метилурацил — активатор терминальной стадии фагоцитоза.

**Результаты.** В контрольной пробе, не содержащей БАВ, скорость НАДФН-оксидазной реакции была равна 0. При добавлении в пробу к гомогенату спокойных лейкоцитов протимозина-а, НАДФН окислялся со скоростью 26,7 мкмоль/мин/10 мкл гомогената клеток. При добавлении метилурацила, НАДФН-оксидаза была активирована меньше, скорость реакции составляла 0,26 мкмоль/мин/10 мкл гомогената клеток. Было показано, что эффект биколорозидов-В по своей выраженности ближе к эффекту протимозина-а, что характеризует активатора гуморального иммунитета. Кверцетин, исходя из значений  $K_m$  и  $V_{max}$  действовал подобно метилурацилу, то есть проявлял свойства активатора клеточного иммунитета. Биколорозид-А и рутин проявляли себя как активаторы обоих звеньев иммунитета, что следовало из характера их влияния на скорость НАДФН-оксидазной реакции.

**Выводы.** Специфическая ферментная биотест-система на основе НАДФН-оксидазы позволяет *in vitro* оценить иммуномодулирующую активность БАВ. Показано, что ТГ и Ф, обладая родством к НАДФН-оксидазе, проявляют иммуномодулирующие свойства, по своей выраженности и направленности, различающиеся в ряду близких по строению БАВ (различия связаны с ГЧ). По выраженности активирующего влияния на НАДФН-оксидазу изучаемые БАВ располагаются в следующем порядке: биколорозид-В > кверцетин = биколорозид-А > рутин.

## Анализ особенностей фармакотерапии антибактериальными средствами обострения хронического пиелонефрита в стационаре

И. А. Луцет, О. В. Решетько

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

**Цель.** Проанализировать особенности назначения антибактериальных средств при обострении хронического пиелонефрита (ОХП) в урологических стационарах Саратова.

**Методы.** Исследование проводилось в двух урологических стационарах. Ретроспективно оценивались истории болезней пациентов, находившихся на лечении в 2011 г. с диагнозом «Обострение хронического пиелонефрита». Проанализировано 120 историй болезни, по 60 из каждого стационара. Выбор историй осуществлялся с помощью датчика случайных чисел.

**Результаты.** В первом стационаре антибактериальные препараты в режиме монотерапии были назначены 3,2 % пациентов, 96,8 % больных получали комбинированную терапию. В качестве монотерапии были предписаны фторхинолоны и карбопенемы — по 1,6 % назначений. При проведении комбинированной терапии использовались две комбинации: цефалоспорины III – IV поколения + аминогликозид (58,4 % предписаний) и цефалоспорины III – IV + аминогликозид + метронидазол (38,4 % назначений). Предпочтение отдавалось парентеральному введению препаратов. При этом необходимо отметить, что ни у одного больного при бактериологическом исследовании не был выявлен возбудитель заболевания. Во втором стационаре антибактериальные препараты в режиме монотерапии были назначены у 90 % пациентов, в виде комбинированной терапии — у 10 % больных. При анализе монотерапии было выяснено, что фторхинолоны были предписаны 41,6 %, цефалоспорины III поколения — 13,4 %, защищенные аминопенициллины — 28,4 %, нефторированные хинолоны — 6,6 % пациентов. При комбинированной терапии назначались три комбинации: цефалоспорины III поколения + фторхинолон (5,2 % предписаний), цефалоспорины III поколения + защищенный аминопенициллин (3,2 %), фторхинолон + защищенный пенициллин (1,6 %). Преобладало пероральное применение препаратов. Бактериологическое исследование было эффективным у 1/3 пациентов. Соглас-