
ФАРМАЦИЯ

УДК 615.22: 546.3

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТОВ С АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Л.М. ДАНИЛЕНКО
В.И. КОЧКАРОВ
О.А. КУЗЬМИЧЕВА

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: kochkarov@bsu.edu.ru

Проведено сравнительное исследование кардиотропного действия мексикора, аскорбиновой кислоты и нового комплексного соединения аскорбиновой кислоты с титаном ($\pi Q510$) в условиях L-NAME-индуцированного экспериментального дефицита оксида азота, которое показало выраженное кардиопротективное действие соединения $\pi Q510$

Ключевые слова: антиоксидант, эндотелий, аскорбиновая кислота с титаном ($\pi Q510$), мексикор, аскорбиновая кислота

Результаты экспериментальных и клинических исследований последних лет подтвердили концепцию причинно-следственной взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и развитием сердечно-сосудистых заболеваний и патологических состояний (атеросклероза, артериальной гипертензии, легочной гипертензии, сердечной недостаточности, дилатационной кардиомиопатией, ожирением, гиперлипидемии, сахарным диабетом) [3, 4, 8].

В многочисленных исследованиях было продемонстрировано кардио- и эндотелиотропная активность антиоксидантных препаратов таких, как, аскорбиновая кислота, токоферола ацетат, дибунол, мексикор, предуктал, пробукол. Активные радикалы инициируют целый каскад негативных окислительных реакций, ведущих как к нарушению целостности клеточных мембран, так и угнетению ферментативных систем кардиомиоцитов, активации свертывающей системы, нарушению NO-зависимого тонуса коронарных артерий [1, 2, 5, 6, 7].

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение кардиопротективных эффектов мексикора, аскорбиновой кислоты и нового комплексного соединения аскорбиновой кислоты с титаном ($\pi Q510$) в условиях L-NAME-индуцированного экспериментального дефицита оксида азота.

Материалы и методы исследований

Моделирование L-NAME индуцированного дефицита оксида азота проводились на самцах белых крыс линии Wistar массой 200-300 г. Ингибитор NO-синтазы N-нитро-



L-аргинин метиловый эфир (L-NAME, Sigma) вводился внутривентриально один раз в сутки в дозе 25 мг/кг в объеме 1 мл/кг в течение 7 дней. Животным интактной группы вводился физиологический раствор NaCl в том же объеме.

Исследование сократимости миокарда после моделирования патологии проводили у наркотизированных крыс (этаминал натрия 40 мг/кг), находящихся на управляемом дыхании. Полость левого желудочка зондировали иглой через верхушку сердца и посредством датчика P23ID "Gould" США, АЦП L-154 и компьютерной программы "Bioshell" регистрировали показатели кардиогемодинамики: левожелудочковое давление (ЛЖД), максимальную скорость сокращения (+dp/dt), максимальную скорость расслабления (-dp/dt), частоту сердечных сокращений (ЧСС)

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных проводили нагрузочные пробы в представленной последовательности:

1. Проба на адренореактивность.
2. Нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей дуги аорты на 30 сек).
3. 3-минутная гипоксия посредством выключения аппарата искусственной вентиляции легких.

Исходя из трёх стратегически значимых гипотез о развитии эндотелиальной дисфункции под влиянием гипо- и реперфузионных повреждений, активации ПОЛ, активации РААС, а также несомненно влияния эндотелиоповреждающего действия гиперлипидемии, сахарного диабета и эстрогенной недостаточности на функциональное состояние миокарда, нами исследовано кардиопротективное действие веществ на фоне L-NAME индуцированной блокады NO-синтазы. Одной из наиболее информативных функциональных проб, позволяющих вскрыть симптомы компенсированной сердечной недостаточности и метаболически реактивной сердечной недостаточности по типу кальциевой перегрузки миокардиоцитов в сочетании с дефектом диастолы являются адренореактивность, феномен Анрепа (пережатие аорты), и гипоксическая проба и интенсивность функционирования структур (ИФС) – произведение частоты сердечных сокращений и давления, развиваемого левым желудочком (мм.рт.ст. х уд/мин).

При переводе животных на управляемое дыхание обнаружено, что исходные показатели сократимости левого желудочка наиболее близкие к интактным животным значения имели животные, получавшие мексикор и лQ510.

Таблица

Влияние антиоксидантных препаратов на показатели сократимости левого желудочка сердца крыс при проведении нагрузочных проб на фоне моделирования дефицита оксида азота введением L-нитро-аргинин-метиловый эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг внутривентриально (M±m в абсолютных значениях, n=10)

Серия	ЛЖД мм рт.ст.	+dp/dt _{max} мм рт.ст./с	-dp/dt _{max} мм рт.ст./с	ЧСС уд./мин	ИФС мм рт.ст.уд/мин
Исходные данные					
Интактные животные	108,6±4,3	6208±703	-3974±391	390±17	42794±2973
L-NAME	167,8±5,6*	9683±420*	-5577±216*	383±10	64770±3391*
L-NAME + Мексикор (30 мг/кг)	115,1±10,9**	5037±719**	3870±497**	383±9	41031±5187**
L-NAME + Аскорб.кислот(30 мг/кг)	136,2±4,4**	6714±296**	5275±197**	378±13	51222±2110**
L-NAME + лQ510 (30 мг/кг)	98,8±5,4**	6278±234**	4045±157**	345±12	45028±5310**
Адренореактивность					
Интактные животные	199,2±8,3	10362±579	-5720±482	385±14	77675±5419
L-NAME	247,3±4,8*	12109±263*	-6820±303*	371±10	91767±2800*
L-NAME + лQ510 (30 мг/кг)	155,0±7,6**	11351±638**	-7085±523**	343±20	53382±4427**
L-NAME + Мексикор(30мг/кг)	216,2±5,2**	10171±498**	-5030±296**	382±8	86578±3032**
L-NAME + Ас-корб.кислота(30мг/кг)	242,4±5,5*	12860±437*	-7751±342*	390±10	10233±2403*



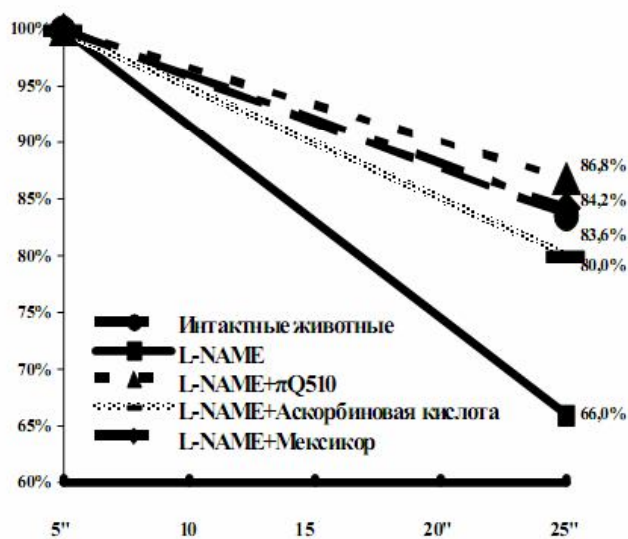
Окончание табл.

1	2	3	4	5	6
Реоксигенация					
Интактные животные	200,2±8,1	8919±506	-4618±242*	250±13	50089±3193
L-NAME	222,3±6,5*	7433±512 *	-3549±253	243±15	54306±4150
L-NAME + πQ510 (30 мг/кг)	230,5±22,2*	12026±776**	-5054±142 ^x	249±29	57394±5904
L-NAME + Мексикор (30мг/кг)	212,3±6,3**	8258±618	-3687±235	275±11	58558±3323**
L-NAME + Ас- корб.кислота(30мг/кг)	235,0±15,8*	9637±529	-6564±467**	225±10	48534±6608**

Примечание: * – при $p < 0,05$ в сравнении с данными животных интактной серии,
** – при $p < 0,05$ в сравнении с группой L-NAME

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 (см. табл.).

Мексикор и πQ510 в дозах 30 мг/кг предотвращали повышение адренореактивности, вызванное L-NAME-индуцированной патологией, а данные адренореактивности аскорбиновой кислоты в дозе 30 мг/кг достоверно не отличались от таковых в контрольной группе (см. табл.).



При проведении пробы на нагрузку сопротивлением мексикор аскорбиновая кислота, πQ510 в дозах 30 мг/кг падение сократимости с 5 на 25 секунду пережатия аорты (рис. 1).

Рис. 1. Влияние мексикора аскорбиновой кислоты и πQ510, 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 внутривенно.

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

Так, ЛЖД на 25 секунде проведения пробы у интактных животных составило 83,6% от величины на 5 секунде (что принято за 100%). В контрольной группе (L-NAME – индуцированный дефицит NO) – 66,0%. Тогда как результаты у животных, получавших мексикор аскорбиновую кислоту, πQ510 в дозах 30 мг/кг, достоверно отличались от контрольной группы и были близки к значениям у интактной группы. Следует отметить, что комплексное соединение аскорбиновой кислоты с титаном (πQ510) дозе 30 мг/кг обладало наилучшей эффективностью.

Аналогичные кардиопротективные эффекты, но уже на уровне метаболического ацидоза и, следовательно, коррекции редокс-потенциала окислительно фосфорилированных процессов метаболизма миокарда обнаружены на примере результатов гипоксической пробы. Так, у интактных животных прирост сократимости, выражающийся в увеличении ЛЖД в ответ на 3-минутную гипоксию по сравнению с исходным составил $104,8 \pm 7,4$ мм рт.ст., максимальной скорости сокращения – $+dp/dt$ на 4610 ± 247 ., мак-



симальной скорости расслабления $-dp/dt$ – на 1262 ± 135 (см. табл.). Напротив, у животных с моделированием блокады NO-синтазы прирост ЛЖД составил лишь на $+54,7 \pm 4,9$ мм рт. ст.

При этом наблюдались полиморфные нарушения ритма и экстрасистолы, в 3 случаях из 13 приведшие к фатальным нарушениям ритма или не выходом животных из гипоксической брадикардии и гипотензии. Как видно из представленных данных (см. табл. 1), аскорбиновая кислота и $\pi Q510$ в дозе 30 мг/кг вызывали максимальное увеличение ЛЖД ($235,0 \pm 7,4$ мм рт.ст. и $230,5 \pm 5,4$ мм рт.ст соответственно).

Таким образом, результаты исследования функционального состояния миокарда при проведении нагрузочных проб выявили отчетливое и сопоставимое с мексикором и аскорбиновой кислотой кардиопротективное действие нового комплексного соединения аскорбиновой кислоты с титаном ($\pi Q510$) дозе 30 мг/кг, выражающееся в предотвращении увеличения адренореактивности, падения ЛЖД при проведении пробы на нагрузку сопротивлением и увеличение сократимости на пике реоксигенации по сравнению с животными у которых моделировали L-NAME-индуцированный дефицит NO.

Литература

1. Голиков, А.П. Влияние мексикора на состояние окислительного стресса у больных гипертонической болезнью, осложненной кризом / А.П. Голиков, П.П. Голиков, Б.В. Давыдов // Гор. науч.-пр. конф. – НИИ скор. пом. им. Н.В. Склифосовского. – Москва, 2002. – С. 16-19.
2. Голиков, А.П., Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. // Лечащий врач. – 2003. - №4. – С. 70-74. .
3. Меерсон, Ф.З. Метаболизм и функция кардиомиоцита: рук-во по кардиологии / Ф.З. Меерсон. – М., 1982. – С.112-141.
4. Монооксид азота в механизмах устойчивости сердечно-сосудистых функций при эмоциональном стрессе / С.И. Каштанов, М.А. Звягинцева, И.Л. Кошарская и др. // Вестн. РАМН. – 2000. – №4. – С. 21-25.
5. Пашин, Е.Н. Кардиопротективное действие эмоксипина на модели гипоксия-реоксигенация / Е.Н. Пашин // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины и фармации: материалы конф. / КГМУ. – Курск, 1993. – С.171.
6. Beta-carotene, vitamin C, and vitamin E and cardiovascular diseases / G.R. Dagenais, R Marchioli, S. Yusuf et al. // Curr. Cardiol. Rep. – 2000. – V. 2 (4). – P. 293–299.
7. Gocke N., Keaney J.F. Frei B., Holbrook M., Olesiak M., Zachariah B.J., Leeuwenburgh C., Heenicke J.W., Vita J.A. // Circulation, 1999. Vol. 99. – P.3234. .
8. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease / G.N. Levine, B. Frei, S.N. Koulouris et al. // Circulation. – 1996. – V. 93. – P. 2127-2133.

CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF DRUGS WITH ANTIOXIDANT ACTIVITY

LM. DANILENKO
V.I. KOCHKAROV
O.A. KUZMICHEVA

Belgorod State University

e-mail: kochkarov@bsu.edu.ru

It is carried out comparative research cardioprotective actions mexicor, acidum ascorbinicum and new complex bond of acidum ascorbinicum with a titanium ($\pi Q510$) conditions of the L-NAME-induced experimental deficiency nitrogen of oxide which has shown expressed endothelio and cardioprotective action of bond $\pi Q510$.

Key words: antioxidant, endothelium, ascorbic acid with titanium ($\pi Q510$), mexicor, ascorbic acid .