



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.256.4: 611-018.74

КОРРЕКЦИЯ ГИПОЭСТРОГЕН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРЕПАРАТОМ ИМПАЗА В КОМБИНАЦИИ С ЭНАЛАПРИЛОМ

**А.С. БЕЛОУС¹, А.А. АРУСТАМОВА²
М.В. КОРОКИН¹, О.С. ГУДЫРЕВ¹
А.И. МАЯКОВ², В.И. ЯКУШЕВ¹**

*¹⁾ Курский государственный
медицинский университет*

*²⁾ Белгородский государственный
национальный
исследовательский
университет*

e-mail: a.s.belous@mail.ru

Моделирование гипоэстроген-индуцированного дефицита оксида азота с помощью билатеральной овариэктомии у крыс приводило к развитию артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции. В условиях этой модели были выявлены выраженные эндотелиопротективные и кардиопротективные свойства препарата импаза в комбинации с эналаприлом.

Ключевые слова: импаза, эналаприл, эндотелий, оксид азота, билатеральная овариэктомия.

Введение. Современные исследования показали, что эндотелий – это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является ключевым звеном патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность [1, 2, 5, 8].

Изучение эндотелиальной дисфункции (ЭД) и поиск возможностей её коррекции являются не только экспериментальными, но и важными клиническими задачами. Усилия исследователей направлены на поиск препаратов, которые наряду с гипотензивным эффектом могли бы уменьшать выраженность ЭД и способствовать обратному ее развитию [1, 4, 9].

Целью настоящего исследования явилось изучение эндотелио- и кардиопротективных эффектов препарата импаза в комбинации с эналаприлом на модели гипоэстроген-индуцированного дефицита оксида азота.

Методика исследования. Для моделирования гипоэстроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции белых крыс самок линии Wistar массой 250-300 г. наркотизировали этаминалом натрия (50 мг/кг) и проводили билатеральную овариэктомию. После проведения билатеральной овариэктомии в течение 42 дней в группах из 10 животных проводили фармакологическую коррекцию дефицита оксида азота введением импазы, эналаприла, комбинации импазы и эналаприла. Импазу (сверхмалые дозы антител к эндотелиальной NO-синтазе, смесь гомеопатических разведений C12+C30+C200, производства ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия) разводили в поилках из расчёта 1 таблетка на 100 мл воды. Крысы получали импазу в свободном доступе к питью с учётом объема потребляемой жидкости 20±3 мл/животное/сут. Эналаприла малеат (производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Курск) вводили внутривенно, 1 раз/день, в течение 42 дней, в дозе 0,5 мг/кг. При комбинированном применении вышеперечисленных

препаратов использовались те же дозы и пути введения. Группа с моделью дефицита оксида азота являлась контрольной. В исследовании использовалась так же группа интактных животных.

На 43 день эксперимента под наркозом (этаминал-натрия 50 мг/кг) на первом этапе исследования вводили катетер в левую сонную артерию, и регистрировали систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений. На втором этапе исследования вводили иглу в полость левого желудочка через верхушку сердца, для регистрации максимальной скорости сокращения (+dp/dt) и расслабления (-dp/dt). Измерения производились и обрабатывались посредством TSD104A и аппаратно-программного комплекса MP100, производства Biopac System, Inc., США.

Для изучения реактивности сосудистого русла при моделировании дефицита оксида азота регистрировали артериальное давление при эндотелийнезависимой и эндотелийзависимой вазодилатации. Эндотелийнезависимая вазодилатация осуществлялась посредством болюсного введения нитропруссид (НП) натрия (30 мкг/кг) в правую бедренную артерию, эндотелийзависимая – введением ацетилхолина (АХ) (40 мкг/кг) [2]. Далее высчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) по формуле: $KЭД = SAД_{НП} / SAД_{АХ}$, где SAД НП – площадь треугольника над кривой восстановления АД, причём точками меньшего катета являются точка максимального падения АД и точка выхода уровня АД на плато при проведении функциональной пробы с введением нитропруссид, SAД 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 [6, 7]. Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных проводили нагрузочные пробы: проба на адренореактивность (внутривенное введение адреналина гидрохлорида 1×10^5 моль/л, в дозе 0,1 мл/100 г) [3], нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей аорты на 30 с).

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. На 43 сутки после проведения билатеральной овариэктомии у животных было выявлено развитие артериальной гипертензии (табл. 1). В группах животных, получавших импазу и её комбинацию с эналаприлом, не выявлено снижение показателей исходных значений АД. Однако в группе с монотерапией эналаприлом следует отметить некоторое снижение показателей АД.

Таблица 1

Показатели артериального давления и коэффициента эндотелиальной дисфункции при моделировании и коррекции гипоэстроген-индуцированного дефицита оксида азота

Группы животных	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	ЧСС, уд. в мин.	КЭД, у.е.
Интактные	128,1 ± 6,0 ^y	95,7 ± 4 ^y	401,0 ± 8,0	0,8 ± 0,11 ^y
Гипоэстрогенное состояние (контроль)	160,0 ± 6,2*	124,9 ± 5,5*	385,0 ± 13,0	2,1 ± 0,2* ^y
Гипоэстрогенное состояние + импаза	158,5 ± 15,0*	120,7 ± 9,9*	377,9 ± 18,0	1,1 ± 0,1**
Гипоэстрогенное состояние + эналаприл (0,5 мг/кг)	139,6 ± 7,3**	107,4 ± 4,9**	397,4 ± 12,2	1,3 ± 0,1**
Гипоэстрогенное состояние + эналаприл (0,5 мг/кг) + импаза	150,6 ± 9,6*	111,4 ± 6,7**	385,4 ± 14,0	0,9 ± 0,1**

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, * – достоверное различие с группой интактных животных ($p < 0,05$); ** – достоверное различие с контрольной группой ($p < 0,05$), ^y – достоверное различие с группой введения импазы ($p < 0,05$).



В контрольной группе происходило увеличение соотношения эндотелийнезависимой к эндотелийзависимой вазодилатации, при этом КЭД составлял $2,1 \pm 0,2$, в то время как у интактных крыс он составил - $0,8 \pm 0,11$. В группе животных, получавших импазу, КЭД приближался к значениям в группе интактных животных и составил - $1,1 \pm 0,1$ (табл. 1).

Эндотелиопротективное действие эналаприла было менее выраженным, чем у импазы. КЭД в группе введения эналаприла составил $1,3 \pm 0,1$. Следует отметить, что импаза оказывала аддитивное эндотелиопротективное действие в комбинации с эналаприлом, при этом КЭД в наибольшей степени приблизился к группе интактных животных $0,9 \pm 0,1$.

Полученные результаты свидетельствуют о коррекции эндотелиальной дисфункции препаратом импазы, при отсутствии существенного влияния на развитие артериальной гипертензии. Обнаружено, что комбинация импазы с эналаприлом снижала АД. В комбинациях данных препаратов обнаружено дополнительное эндотелиопротективное действие.

При проведении пробы на адренореактивность в контрольной группе животных систолическое левожелудочковое давление оказалось значительно выше ($243,2 \pm 6,4$ мм рт. ст.), чем в группе интактных животных ($203,3 \pm 12,6$ мм рт. ст.). Препарат импазы при проведении данной пробы снижал систолическое левожелудочковое давление до $177,9 \pm 9,2$ мм рт. ст. Эналаприл также предотвращал повышение адренореактивности (табл. 2).

Таблица 2

Влияние препарата импазы, эналаприл и их комбинаций на функциональные возможности миокарда при проведении нагрузочных проб на фоне моделирования гипоэстроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции ($M \pm m$, $n=10$)

Группа животных	Адренореактивность (мм рт.ст.)	Исчерпание миокардиального резерва (%)
Интактные самки	$203,3 \pm 12,6^y$	88,7%
Гипоэстрогенное состояние	$243,2 \pm 6,4^{*y}$	67,9% ^{*y}
Импаза	$177,9 \pm 9,2^{**}$	91,6% ^{**}
Эналаприл 0,5 мг/кг	$218,7 \pm 4,2^{**y}$	81,6% ^{**y}
Импаза+ эналаприл 0,5 мг/кг	$178,2 \pm 11,3^{**}$	99,7% ^{**}

Примечание: * – достоверное различие с группой интактных животных ($p < 0,05$); ** – достоверное различие с контрольной группой ($p < 0,05$), ^y – достоверное различие с группой введения импазы ($p < 0,05$).

Комбинация импазы и эналаприла в пробе на адренореактивность снижала абсолютные значения систолического левожелудочкового давления ниже уровня значений данного показателя у интактных животных и составило $178,2 \pm 11,3$ мм рт. ст. В пробе на нагрузку сопротивлением рассчитывался показатель исчерпания миокардиального резерва, равный отношению прироста систолического левожелудочкового давления на 5 с пережатия аорты к приросту систолического левожелудочкового давления на 25 с, выраженный в процентах.

В группе интактных животных этот показатель составил 88,7%, в контрольной группе 67,9%. У животных, получавших препарат импазы данный показатель достоверно отличался от контрольной группы и был близок к значениям у интактной группы (91,6%).

Монотерапия эналаприлом оказывала влияние на показатель исчерпания миокардиального резерва, который составил 81,6%. У животных, получавших импазу в комплексе с эналаприлом, данный показатель составил 99,7%, что подтверждает выраженное кардиопротективное действие данной комбинации.

Таким образом, результаты исследования функционального состояния миокарда при проведении нагрузочных проб выявили отчетливое кардиопротективное действие импазы в комплексе с эналаприлом, проявляющееся в снижении адренореактивности,

предотвращения падения систолического левожелудочкового давления при проведении пробы на нагрузку сопротивлением по сравнению с контрольными животными.

Импаза в комплексе с классическим гипотензивным препаратом эналаприлом проявляет более выраженное эндотелио- и кардиопротективное действие.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать данную комбинацию препаратов к широкому клиническому изучению у женщин в постменопаузальный период.

Литература

1. Бокарев, И.Н. Артериальная гипертензия – болезнь или фактор риска? / И.Н. Бокарев // Клинич. медицина. – 2004. – №9. – С. 69-71.
2. Галаган, М.Е., Широколова А.В., Ванин А.Ф. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо-и эндогенных источников// Вопр. мед. химии. - 1991. - Т. 37, № 1. - С. 67-70.
3. Зодионченко, В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В.С. Зодионченко, Т.В. Адашева, А.П. Сандомирская // Рус. мед. журн. – 2002. - №1. - С. 11-15.
4. Кушаковский, М.С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь). Причины, механизмы, клиника, лечение / М.С. Кушаковский. – 5-е изд, доп. и перераб. – СПб.: Фолиант, 2002. – 415 с.
5. Маколкин, В.И. Артериальная гипертензия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Маколкин // Рус. мед. журн. – 2002. – Т.10, № 19. – С. 862-864.
6. 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.
7. 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. Краснодар, 2006. №10. С.72-77.
8. Barton, M. The therapeutic potential of endothelin receptor antagonists in cardiovascular disease / M. Barton, W. Kiowski // Curr Hypertens Rep – 2001. - №3. – P. 322-330.
9. Bautista, L.E. Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence / L.E. Bautista // J. Hum. Hypertens. – 2003. – Vol. 17, N4. – P.223-230.

CORRECTION A HYPOESTROGEN-INDUCED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION BY A PREPARATION IMPAZA IN A COMBINATION WITH ENALAPRIL

**A.S. Belous¹, A.A. Arustamova²
M.V. Korokin¹, O.S. Gudyrev¹
A.I. Mayakov², V.I. Yakushev¹**

¹⁾ *Kursk State
Medical University*

²⁾ *Belgorod National
Research University*

e-mail: a.s.belous@mail.ru

Modelling of hypoestrogen-induced deficiency of nitrogen oxide by means of bilateral ovariectomy at rats led to development of an arterial hypertension and endothelial dysfunction. In the conditions of this model have been revealed marked endothelio-protective and cardioprotective properties of a preparation impaza in a combination with enalapril.

Key words: impaza, enalapril, endothelium, nitrogen oxide, bilateral ovariectomy.