



УДК 615.225.2:616.1

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИИ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ С РОЗУВАСТАТИНОМ ПРИ L-NAME-ИНДУЦИРОВАННОМ ДЕФИЦИТЕ ОКСИДА АЗОТА

**В.И. КОЧКАРОВ, О.В. МОЛЧАНОВА
Т.Г. ПОКРОВСКАЯ, М.В. КОРОКИН
Л.В. КОРОКИНА, А.А. ШАПОШНИКОВ
В.А. РУЖЕНКОВ, И.А. ТОКАРЕВ
В.В. ПАШКОВ**

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: kochkarov@bsu.edu.ru

Результаты исследования показывают, что сочетанное применение тиоктовой кислоты, обладающей антиоксидантными свойствами и розувастатина, относящегося к классу гиполипидемических препаратов оказывает эндотелиопротективный эффект на модели L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота, который заключается в преобладании эндотелийзависимой вазодилатации и снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции, а также увеличении выработки оксида азота.

Ключевые слова: L-NAME, эндотелиальная дисфункция, тиоктовая кислота, розувастатин.

Одним из ведущих патогенетических звеньев в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, как показывают исследования последних лет, является дисфункция эндотелия сосудов. В основе эндотелиальной дисфункции (ЭД) лежит снижение образования и биодоступности оксида азота (NO) [5, 9].

В связи с этим? одной из приоритетных задач современной фармакологии является поиск препаратов и их комбинаций, обладающих эндотелиотропным эффектом.

Одним из химических соединений, обладающим данным эффектом, является липоевая кислота (α -ЛК), которая является коферментом в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты до ацетил-КоА и α -кетоглутаровой до сукцинил-КоА (в цикле Кребса) [1]. Облегчая, таким образом, превращение молочной кислоты в пировиноградную с последующим декарбоксилированием последней, α -ЛК способствует ликвидации метаболического ацидоза [2].

Все вышеперечисленные реакции лежат в основе протективного действия дигидролипоевой кислоты, обеспечивают её лечебный эффект и обуславливают широкий нозологический спектр использования препаратов α -липоевой кислоты.

В связи с вышеизложенным, **целью** настоящего исследования явилось изучение эндотелиопротективных свойств α -липоевой кислоты в таблетированной форме - тиоктадид БВ (600 мг) и её сочетания с гиполипидемическим препаратом из группы статинов - розувастатин (10 мг), как одной из возможных эффективных комбинаций при дисфункции эндотелия, вызванной блокадой фермента eNOS.

Материалы и методы. Опыты выполнены на самцах белых нелинейных крыс массой 250-300 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 (n=10 животных) [8]. Животным интактной группы вводился физиологический раствор NaCl в том же объеме (n=10 животных). Тиоктовая кислота и розувастатин, а также их комбинация вводились ежедневно внутривентриально (через зонд) в дозах 50 мг/кг/сут. и 0,085 мг/кг/сут. соответственно в течение 7 дней.

Исследование показателей гемодинамики в группах животных проводили под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг и золетил 150 мг/кг внутривентриально) посредством введения в сонную артерию катетера. Фармакологические агенты вводили болюсно в правую бедренную вену.

Регистрировали систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС с помощью датчика P231D «Gould» США, АЦП L-154 и компьютерной программы «Bioshell»).

Осуществляли сосудистые пробы на эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВ) - внутривенное введение ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНЗВ) - внутривенное введение нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг. Для оценки степени развития эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных и ее коррекции исследуемыми препаратами нами произведен расчет коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) [5].

В качестве биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции нами определялись уровень eNOS в аорте крыс и уровень суммарного нитрита в сыворотке крови крыс [4]. При стати-



стической обработке данных рассчитывали среднее значение, величину стандартного отклонения. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Артериальное давление у интактных животных составляло: систолическое (САД) – $125,0 \pm 6,3$ мм рт. ст., диастолическое (ДАД) – $82,0 \pm 5,8$ мм рт. ст. Моделирование патологии блокадой NO-синтазы, аналогом L-аргинина - L-NAME, приводило к артериальной гипертензии (АГ) (САД – $190,3 \pm 6,7$, ДАД – $145,0 \pm 3,9$ мм рт. ст.).

Введение розувастатина на фоне L-NAME снижало артериальное давление до $186,7 \pm 2,6$ мм рт. ст. и $135,3 \pm 3,2$ мм рт.ст. соответственно ($p < 0,05$), а введение комбинации розувастатина и тиоктовой кислоты приводило к большему снижению артериального давления, которое составило $160,7 \pm 7,6$ мм рт. ст., ДАД - $126,1 \pm 5,2$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$).

О нарушении взаимоотношений вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов регуляции сосудистого тонуса свидетельствуют результаты сосудистых проб на эндотелийзависимое (ацетилхолин) и эндотелийнезависимое (нитропруссид натрия) расслабление сосудов и увеличение КЭД с $1,1 \pm 0,1$ у интактных животных до $5,4 \pm 0,6$ ($p < 0,05$).

В группе животных, где на фоне введения ингибитора NO-синтазы L-NAME вводился только розувастатин, это отношение соответствовало значению $3,1 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), а в группе с дополнительным введением к розувастатину тиоктовой кислоты - $1,9 \pm 0,2$, что достоверно меньше, чем в группе животных с введением L-NAME ($p < 0,05$).

Таблица 1

Динамика показателей систолического (САД), диастолического (ДАД) артериального давления, коэффициента эндотелиальной дисфункции в экспериментальных группах животных ($M \pm m$, $n=10$)

Группы животных	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	КЭД
Интактные	$125,0 \pm 6,3$	$82,0 \pm 5,8$	$1,1 \pm 0,1$
L-NAME	$190,3 \pm 6,7^*$	$145,0 \pm 3,9^*$	$5,4 \pm 0,6^*$
L-NAME+ розувастатин	$186,7 \pm 2,6^*$	$135,3 \pm 3,2^*$	$3,1 \pm 0,3^{**}$
L-NAME+розувастатин+ тиоктовая кислота	$160 \pm 7,6^*$	$126 \pm 5,2^*$	$1,9 \pm 0,2^{**}$

Примечание: КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции; * - $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных; ** - $p < 0,05$ в сравнении с группой L-NAME.

Исследования биохимических маркеров в сериях экспериментальных животных подтвердило увеличение эндотелиопротективной активности препаратов при сочетанном использовании тиоктовой кислоты и розувастатина.

Так, показатель экспрессии eNOS под воздействием указанных препаратов достоверно увеличивался, в наибольшей степени при комбинированном применении тиоктовой кислоты и розувастатина. Концентрация нитрит-ионов (NO_x total) также наиболее значимо увеличивалась в группе, где на фоне моделирования патологии проводилась фармакологическая коррекция сочетанием тиоктовой кислоты и розувастатина (табл. 2).

Таблица 2

Влияние розувастатина и его сочетанного применения с тиоктовой кислотой на биохимические показатели при моделировании дефицита оксида азота введением L-нитро-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг внутривенно ($M \pm m$, $n=10$)

Группы животных	eNOS, в % от контроля	NO_x total, мкМоль
Интактные	$72,9 \pm 3,8$	$114,1 \pm 10,5$
L-NAME	$21,4 \pm 4,7^*$	$61,2 \pm 8,5^*$
L-NAME+розувастатин	$42,4 \pm 2,6^{**}$	$84,3 \pm 4,3^{**}$
L-NAME+розувастатин+ тиоктовая кислота	$51,2 \pm 2,8^{**}$	$65,7 \pm 6,2^{**}$

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с интактной группой; ** - $p < 0,05$ в сравнении с группой - L-NAME-дефицита NO.

Выводы. Таким образом, комбинированное использование розувастатина в дозе 0,085 мг/кг/сут. и тиоктовой кислоты в дозе 50 мг/кг/сут. оказывало более активное эндотелиопротективное действие на модели L-NAME-индуцированного дефицита NO в сравнении с монотерапией розувастатином, что выражалось в снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) до уровня, близкого к уровню интактных животных, а также в предотвращении снижения содержания нитрит-ионов NO_x . Важно подчеркнуть, что при этом отмечалось суще-



ственное предотвращение развития гипертензии, что не достигалось при монотерапии отдельно розувастатином. Узкая патогенетическая направленность действия розувастатина при эндотелиальной дисфункции связана с его плейотропными эффектами, в частности со снижением уровня провоспалительного цитокина - интерлейкина-6, который ассоциируется с развитием эндотелиальной дисфункции, в то время как одна из причин – повышенная биodeградация оксида азота в результате перекисного окисления остается некомпенсированной. Следовательно, монотерапия эндотелиальной дисфункции розувастатином рассматривается как недостаточная, и обуславливает дальнейший поиск более эффективных способов фармакотерапии, одним из которых является сочетанное использование розувастатина с тиоктовой кислотой.

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-3136.2014.4.

Литература

1. Березов Т.Т. Биологическая химия / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. - М.: Медицина, 1990. - 528 с.
2. 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.
3. Метельская В.А. Возможности лабораторной оценки NO-продуцирующей функции эндотелия / Клинич. и лаб. диагностика. - 2004. - № 9. - С. 86.
4. 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.
5. Шульпекова Ю.О. Применение тиоктовой кислоты в гастроэнтерологии / Ю.О. Шульпекова, В.Т. Ивашкин // РМЖ. - 2000. - Том 8, № 15, 16.
6. Dietary flavanols and platelet reactivity / R.R. Holt, L. Actis-Goretti, T.Y. Momma, C.L. Keen // J Cardiovasc Pharmacol. - 2006 - Vol. 47, N 2. - P. 187-196.
7. Feletou M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder / M. Feletou, P.M. Vanhoutte // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. - 2006. - Vol. 21. - P. 377-385.
8. Gao R. Scutellarein inhibits hypoxia- and moderately-high glucose-induced proliferation and VEGF expression in human retinal endothelial cells / R. Gao, B.H. Zhu, S.B. Tang et al. // Acta Pharmacol Sin. - 2008. - Vol. 29, № 6. - P. 707-712.
9. Ghosh D. Vascular action of polyphenols / D. Ghosh, A. Scheepens // Mol. Nutr. Food Res. - 2009. - Vol. 53, N 3. - P. 322-331.
10. Impairment of smooth muscle function of rat thoracic aorta in an endothelium-independent manner by long-term administration of N(G)-nitro-L-arginine methyl ester / R.M. Lopez, C.S. Ortiz, A. Ruiz et al. // Fundam. Clin. Pharmacol. - 2004. - Vol. 18, № 6. - P. 669-677.
11. Napoli C. Nitric oxide and atherosclerosis / C. Napoli, L.J. Ignarro // Nitric Oxide. - 2001. - Vol. 5, N 2. - P. 88-97.
12. Xiao H.B. Protective effects of kaempferol against endothelial damage by an improvement in nitric oxide production and a decrease in asymmetric dimethylarginine level / H.B. Xiao, Lu XY. Jun-Fang et al. // Eur. J. Pharmacol. - 2009. - Vol. 15. - P. 213-222.
13. Zhou J. Ventricular remodeling by Scutellarein treatment in spontaneously hypertensive rats / J. Zhou, H. Lei, Y. Chen et al. // Chin. Med. J. (Engl). - 2002. - Vol. 115, N 3. - P. 375-377.

CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION BY COMBINATION OF THIOCTIC ACID AND ROSUVASTATIN

**V.I. KOCHKAROV, O.V. MOLCHANOVA
T.G. POKROVSKAYA, M.V. KOROKIN
L.V. KOROKINA, A.A. SHAPOSHNIKOV
V.A. RUZHENKOV, I.A. TOKAREV**

*Belgorod National
Research University*

e-mail: kochkarov@bsu.edu.ru

As a result of research it has been shown, that the combined application of thioctic acid with antioxidant features and rosuvastatin, which is a member of the drug class of statins, expressed endothelioprotective action on L-NAME- induced deficiency of nitric oxide that was expressed in prevalence of endothelium dependent relaxations of vessels and decreasing of the coefficient of endothelial dysfunction, increased production of nitric oxide.

Key words: L-NAME, endothelial dysfunction, thioctic acid, rosuvastatin.