

раствора на 40 минут. Во вторую группу входили сердца, на которых моделировали прекондиционирование, состоящее из трех эпизодов, включающих 5 минут ишемии и последующей реперфузии в течение 5 минут. В конце третьего эпизода ишемии проводили 30 минут реперфузии. После которой проводили тотальную ишемию в течении 40 минут. В третью опытную группу входили сердца, на которых, по истечению 40 минутной тотальной ишемии, моделировали посткондиционирование, состоящее из трех эпизодов, включающих 5 минут ишемии и последующей реперфузии в течение 5 минут. В конце третьего эпизода ишемии проводили тридцатиминутную реперфузию. После проведенных экспериментов наблюдали за сокращением изолированного сердца в течение 2 часов. По истечении данного времени готовили от каждого сердца макропрепараты в виде срезов, толщиной 2 мм. и помещали в раствор трифенил тетразолия хлорида (ТТХ) на 15 минут при температуре 37,5 °С. Окрашенные срезы фотографировали, затем обрабатывали с помощью программы Adobe Photoshop CS5. В программе проводился подсчет площади поврежденной ткани в отношении к общей площади среза в процентах.

**Результаты:** В первой группе площадь повреждения ткани миокарда составила  $58,5 \pm 2,5\%$ . Во второй группе зона повреждения составила  $32,38 \pm 1,1\%$ . В третьей группе зона повреждения составила  $17,77 \pm 1,5\%$ .

Полученные результаты достоверно позволяют судить о кардиопротективном эффекте ИП и ИПК, что указывает на возможность клинического применения их кардиопротективного потенциала.

## **КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ СОЧЕТАНИЙ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА С ЭНАЛАПРИЛОМ И ЛОЗАРТАНОМ ПРИ ГИПОЭСТРОГЕННОМ ДЕФИЦИТЕ**

**Лесовая Ж.С., Кочкаров В.И., Гончаров Н.Ф., Покровский М.В.,  
Покровская Т.Г., Корокин М.В., Осташко Т.В., Коробцова И.А.**

Научный руководитель: д.м.н., профессор Покровский М.В.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, кафедра фармакологии и фармацевтических дисциплин ИПМО

**Актуальность:** На очевидность перспективы фармакотерапии сердечно-сосудистой патологии с использованием эндотелиопротективных средств указывают результаты современных экспериментальных и клинических исследований, поскольку эндотелиальной дисфункции (ЭД) отводится ведущая патогенетическая роль при данных заболеваниях.

Механизмы ЭД связаны с уменьшением синтеза и усилением распада универсального биологического ангиопротективного фактора - монооксида азота (NO) с одновременным повышением выработки вазоконстрикторных биологически активных веществ - эндотелина, тромбксана  $A_2$  и др. Оксид азота вызывает расслабление гладких мышц сосудов за счет снижения

концентрации кальция в цитоплазме, что приводит к вазодилатации; оказывает влияние на свертывание крови, подавляя агрегацию тромбоцитов и экспрессию молекул адгезии на моноцитах и нейтрофилах; предупреждает структурные изменения, ингибируя рост и миграцию гладкомышечных клеток.

В этой связи нами проведено сравнительное исследование кардиопротективных эффектов дигидрокверцетина и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном калия при гипоестроген индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте.

**Материалы и методы:** Моделирование гипоестроген индуцированной эндотелиальной дисфункции выполнено на самках белых крыс линии Wistar массой 200-300 г. Для моделирования данной патологии крыс наркотизировали этаминалом натрия (50 мг/кг) и проводили билатеральную овариэктомию (n=10). Животным интактной группы производилась ложная операция без удаления яичников (n=10).

Дигидрокверцетин производства «Диа-Фарм» (г.Белгород) вводили ежедневно внутрибрюшинно в дозе 2 мг/кг/сут. в течение 6 недель. Эналаприл и лозартан калия вводились внутривенно в дозах: 0,5 мг/кг/сут., 6 мг/кг/сут. соответственно в течение 6 недель (n=10 в каждой группе животных). При сочетанном применении дигидрокверцетина с эналаприлом и лозартаном калия использовались те же дозы, пути и продолжительность введения (n=10 в каждой группе животных).

Исследование сократимости миокарда после моделирования патологии проводили у наркотизированных крыс, находящихся на управляемом дыхании посредством зондирования левого желудочка и регистрацией на аппаратно-программном комплексе «Bioshell». Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных проводили нагрузочные пробы на адренореактивность (внутривенное одномоментное введение раствора адреналина гидрохлорида  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л, из расчета 0,1 мл на 100 г), и нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей аорты на 30 сек).

В качестве биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции нами определялись уровень eNOS в аорте крыс, и уровень суммарного нитрита в сыворотке крови крыс. При статистической обработке данных рассчитывали среднее значение, величину стандартного отклонения. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Как показали **результаты** наших исследований проба на адренореактивность у животных контрольной группы на фоне применения монотерапии и комбинаций резвератрола с эналаприлом и лозартаном калия обнаружила снижение максимальных цифр левожелудочкового давления.

Сравнительный анализ показал, что сопоставимые с интактными животными значения ЛЖД наблюдаются при использовании комбинаций резвератрола с эналаприлом. Комбинированное применение дигидрокверцетина с лозартаном значительно предотвращало повышение адренореактивности по сравнению с монотерапией лозартаном, но в то же время данные были достоверно выше, чем у интактной группы. У интактных

животных —  $203,3 \pm 12,6$ , у животных контрольной группы —  $243,2 \pm 6,4$ , у дигидрокверцетина —  $210,9 \pm 12,3$ , эналаприл —  $210,7 \pm 4,2$ , лозартан —  $232,0 \pm 5,4$ , эналаприл + резвератрол —  $205,3 \pm 2,4$ , лозартан + дигидрокверцетин —  $210,7 \pm 6,1$

При проведении пробы на нагрузку сопротивлением сочетанное использование дигидрокверцетина оказалось предпочтительнее монотерапии. Значение ЛЖД к 25-й секунде пережатия восходящей аорты в группе с моделированием гипоэстроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции составило  $67,9\% \pm 2,1$  по отношению к 5-й секунде, тогда как у интактных животных  $89,3 \pm 4,2\%$ . Наилучшей эффективностью обладали сочетания дигидрокверцетина с лозартаном ( $90,5 \pm 3,0\%$ ) и эналаприлом ( $88,7 \pm 5,3\%$ ). В то же время коррекция данной патологии монотерапией дигидрокверцетином, эналаприлом и лозартаном калия выявила сохранение миокардиального резерва в меньшей степени (резвератрол —  $69,2 \pm 3,3\%$ , эналаприл —  $81,6 \pm 5,2\%$ , лозартан калия —  $74,9 \pm 2,6\%$ ).

Результаты проведенных нагрузочных проб показали, что сохранение миокардиального резерва наблюдается у животных, получавших комбинацию дигидрокверцетина с эналаприлом и лозартаном калия, по сравнению с монотерапией.

## **ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

**Лесовая Ж.С., Кочкаров В.И., Гончаров Н.Ф., Покровский М.В.,  
Покровская Т.Г., Корокин М.В., Осташко Т.В.**

Научный руководитель: д.м.н., профессор Покровский М.В.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, кафедра фармакологии и фармацевтических дисциплин ИПМО

Согласно современным представлениям именно дисфункции эндотелия отводится ведущая роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и ряда патологических состояний (сахарный диабет, дислипидемия и др.). В связи с этим становится очевидной актуальность исследований посвященных поиску эндотелиотропных аддитивов. К настоящему времени известно о положительном влиянии на функциональное состояние эндотелия препаратов различных фармакологических групп, действие, которых обусловлено различными механизмами в их числе: прямое воздействие на рецепторы сосудистого эндотелия; влияние на активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS); восполнение дефицита эндотелиальных факторов; предотвращение действия медиаторов, вызывающих дисфункцию эндотелия; опосредованный эффект через влияние на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.