

2. Галаган, М.Е. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо- и эндогенных источников/ М.Е. Галаган, А.В. Широколова, А.Ф. Ванин// *Вопр. мед. химии.*-1991.-Т.37, №1. –С. 67-70
3. Deng, L.Y. Effect of hypertension induced by nitric oxide synthase inhibition on structure and function of resistance arteries in the rat / L.Y. Deng, G. Thibault, E.L. Schiffrin // *Clin. Exp. Hypertens.* -1993. - Vol.15. - P.527-537.
4. E.A. Parfenov, G.E. Zaikov. *Biometals and Ligands for Anticancer Drug Design: Superoxide Dismutase Models for Combined Tumor Therapy*//Nova Science Publishers.-New York.- 2001.- PP.278.
5. E.A. Parfenov, G.E. Zaikov. *Biotic Type Antioxidants: The Perspective Search Area of Novel Chemical Drugs*//VSP.-Utrecht-Boston-Tokyo.-2000.-PP. 559.
6. Н.К.Зенков, В.З.Ланкин, Е.Б.Меньшикова. *Окислительный стресс.*-МАИК "Наука/Интерпериодика."- 2001.
7. Меерсон, Ф.З. *Метаболизм и функция кардиомиоцита. Руководство по кардиологии / Ф.З. Меерсон.*- М., 1982. -С.112-141.
8. Меерсон, Ф.З. *Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон.*- М.: Медицина, 1984. – 272 с.
9. Пашин, Е.Н. *Кардиопротективное действие эмоксипина на модели гипоксия-реоксигенация / Е.Н.Пашин // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины и фармации: Матер. конф. - Курск, 1993 - С.171.*
10. Пичугин, В.В. *Биохимические и функциональные аспекты экспериментальной терапии расстройств кровоснабжения и биоэнергетики миокарда в острой стадии регионарной ишемии сердца: Автореф. дис. д-ра мед. наук./ В.В.Пичугин.*- М., 1979. - 25 с.
11. *Применение дибунола для стимуляции репаративных процессов в сердечной мышце при инфаркте миокарда у крыс / В.В. Пичугин, Л.А. Конорев, В.Ю. Полумисков и др. // Фармакология и токсикология. - 1989. - Т.52, №6. - С. 52-56.*
12. *Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension / J.B. Laursen, S. Rajagopalan, Z. Galis et al. // Circulation.- 1997.-Vol. 95.- P. 588-593.*
13. Э.А.Парфенов, Л.Д.Смирнов. *Успехи и перспективы создания лекарственных препаратов на основе аскорбиновой кислоты. Обзор // Хим.-фарм. журнал.-1993.- Т. 26.- N9-10.- С. 4-17.*
14. Э.А.Парфенов, Л.Д.Смирнов. *Фармакологический потенциал антиоксидантов на основе кумарина. Обзор // Хим.-фарм. ж-л.-1988.- Т. 22.-С. 1438-1448.*

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ РЕЗВЕРАТРОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕФИЦИТА ОКСИДА АЗОТА

***В.И. Кочкаров, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Л.М. Даниленко,
М.П. Гладченко, Е.Б. Артюшкова***

Среди исследовательских работ последнего десятилетия особого внимания заслуживает вещество – 3,5,4'-тригидрокси-транс-стильбен (резвератрол), содержащееся в красных сортах виноградных вин, которое привлекло внимание ученых после публикации в медицинском журнале «Lancet», так называемого «Французского парадокса». Статистические данные, приведенные в публикации указывали на тот факт, что во Франции несмотря на предпочтительное употребление продуктов с высоким содержанием жиров, уровень сердечно-сосудистых заболеваний оставался ниже, чем в других развитых странах, и этот «парадокс» обусловлен регулярным употреблением населения Франции красного вина.

В последствии при изучении состава красных сортов вин было обнаружено вещество – резвератрол, которое вырабатывается в виноградных гроздьях в ответ на экстремальные факторы (низкие температуры, инфекции, УФ-воздействия). Дальнейшие исследования показали, гиполипидемическую активность резвератрола за счет увеличения содержания в крови липопротеинов высокой плотности, и снижения содержания липопротеинов низкой плотности (9).

Резвератрол обладает антиоксидантной эстрогенной и антиагрегационной активностью (10), подавляет процессы ведущие к возникновению и прогрессированию онкологических заболеваний (13). Снижает риск возникновения нейродегенеративных заболе-

ваний – болезней Альцгеймера и Паркинсона (10). Наряду с выше перечисленными фармакологическими эффектами литературные данные свидетельствовали также, о кардиопротективной и эндотелиотропной активности резвератрола в опытах *in vitro* (11,12,15).

Эндотелиотропная активность резвератрола обусловлена активацией фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), которая приводит к увеличению выработки окиси азота, который является основным вазодилатирующим фактором эндотелия сосудов (12,15).

В связи с выше изложенным представлялось актуальным изучить эндотелиопротективные свойства резвератрола при значительном блокировании фермента eNOS и дальнейшем развитии дефицита оксида азота в условиях эксперимента на животных.

Материалы и методы исследований

Моделирование L-NAME индуцированного дефицита оксида азота

Опыты выполнены на самцах белых нелинейных крыс массой 200-300 г. Ингибитор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин метилэфир (L-NAME, Sigma) вводился внутривентриально один раз в сутки в дозе 25 мг/кг в объеме 1 мл/кг в течение 7 дней (8). Животным интактной группы вводился физиологический раствор NaCl в том же объеме.

Исследование показателей артериального давления при проведении функциональных проб у животных

Исследование показателей артериального давления в группах животных проводили под наркозом (этаминал натрия 50 мг/кг) посредством введения в левую сонную артерию катетера для регистрации показателей. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли на крысах с помощью датчика P23ID "Gould" США, АЦП L-154 и компьютерной программы "Bioshell" в исходном, а также на фоне ряда функциональных проб, проводимых в представленной последовательности:

1. Проба на эндотелий зависимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора ацетилхолина в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100г) (14).

2. Проба на эндотелий независимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора нитропруссиды натрия в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100г) (1).

Исследование сократимости миокарда при проведении нагрузочных проб

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) и интенсивность функционирования структур (ИФС) - произведение частоты сердечных сокращений и давления, развиваемого левым желудочком (мм.рт.ст. x уд/мин) (4).

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

1. Нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей дуги аорты на 30 сек) (3,4,7).

2. 3-х минутная гипоксия посредством выключения аппарата искусственной вентиляции легких (5,6).

Полученные результаты исследований:

Эндотелиопротективные эффекты

Для оценки эффективности эндотелий зависимых реакций (ЭЗР) нами исследована функциональная проба с введением дозы 40 мкг/кг ацетилхолина (АХ). Болюсное внут-

ривенное введение ацетилхолина в течение 3-5 сек приводило к резкому падению артериального давления достигающего пика у интактных животных для систолического давления (САД) $75,0 \pm 4,4$ мм рт.ст. , для диастолического давления (ДАД) – $39,7 \pm 2,9$ мм рт. ст. и для среднего артериального давления (СрАД) $59,9 \pm 2,0$ мм рт. ст., при этом в течение первых 2-3 сек развивалась резкая брадикардия до 130-150 ударов в минуту.

Восстановление АД происходило в среднем за 42,2 сек. после нормализации сердечного ритма. Именно этот интеграл нами принимался как сосудистый компонент реакции на АХ и использовался для дальнейших расчётов.

Эндотелий независимая реакция (ЭНЗР) оценивались посредством фармакологической пробы с введением нитропрусида (НП) в дозе 30 мкг/кг, и также характеризовалась снижением САД до $81,8 \pm 8,1$, ДАД до $57,4 \pm 6,9$ и СрАД до $61,0 \pm 3,0$ мм рт.ст. с последующим полным восстановлением в среднем в течение 45 сек. При этом интеграл (площадь под кривой восстановления) использовалась нами в дальнейших расчётах и определялась исходным уровнем артериального давления (чем выше уровень исходного артериального давления, тем больше абсолютная величина его падения, а следовательно и интеграл) и временем его восстановления.

Блокада NO-синтазы с помощью длительного, ежедневного, в течение 7-суток внутрибрюшинного введения L-NAME (N-нитро-L-аргинин метиловый эфир в дозе 25 мг/кг) приводила к достоверному снижению интеграла при проведении ЭЗР (реакция восстановления АД после введения АХ) $695,3 \pm 87,6$ усл.ед. по сравнению с уровнем контроля $1268,0 \pm 74,8$ усл.ед.

Напротив ЭНЗР, являющаяся отражением реакции на введение НП увеличилась в среднем в 2 раза у животных с блокадой NO-синтазы, и интеграл составил соответственно $1375,3 \pm 93,7$ усл.ед. и $3322,7 \pm 116,7$ усл.ед. в группе контроля.

Принципиальная разница в ЭЗ и ЭНЗ реактивности интактных животных и животных с блокадой NO-синтазы (L-NAME зависимой) закономерно привело нас к необходимости выведения специального коэффициента, характеризующего степень эндотелиальной дисфункции - далее «коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД)» (Покровский М.В., 2005), являющегося отношением интеграла ЭНЗР восстановления АД в ответ на введение НП к интегралу ЭЗР восстановления АД в ответ на введение АХ (таблица 1).

Таблица 1

Расчет коэффициента эндотелиальной дисфункции

Группы животных	Функциональные пробы	Δ СрАД сосудистой реакции мм рт. ст.	Время сосудистой реакции сек.	Интеграл сосудистой реакции усл.ед.	Коэффициент эндотелиальной дисфункции
Интактные	АХ	$59,9 \pm 2,9$	$42,2 \pm 0,8$	$1268,0 \pm 74,8$	$1,1 \pm 0,1$,
	НП	$61,0 \pm 3,0$	$45,1 \pm 1,0$	$1375,3 \pm 93,7$	
Получавшие L-NAME	АХ	$68,0 \pm 4,1$	$20,0 \pm 1,4$	$695,3 \pm 87,6$	$5,4 \pm 0,6^*$
	НП	$98,0 \pm 2,0$	$67,4 \pm 1,4$	$3322,7 \pm 116,7$	

* - $P < 0,05$ в сравнении с интактными

Мы рассчитывали КЭД у каждого животного интактной группы и крыс после моделирования блокады NO-синтазы и получили достоверную разницу КЭД соответственно в 5 раз, соответственно 1,1 у интактных и 5,5 у животных, получавших L-NAME.

Показатели абсолютного снижения САД, ДАД, СрАД, времени падения, восстановления, их скоростные характеристики, а также динамика ЧСС при проведении фармакологических проб с АХ и НП не выявили достоверных информационных показателей, несмотря на выраженное достоверное развитие артериальной гипертензии через неделю после ежедневного введения блокатора NO-синтазы (таблица 2).

Динамика показателей АД и ЧСС при моделировании дефицита оксида азота с поледующей коррекцией резвератролом

Группы животных	Фармакологическая проба	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд. в мин.
Интактные	Исходные	137,7 ± 3,7	101,9 ± 4,3	420,0 ± 9,0
	АХ	84,3 ± 4,5	38,7 ± 2,8	416,0 ± 14,0
	НП	83,0 ± 3,7	42,1 ± 4,4	415,0 ± 10,0
Получавшие L-NAME (25 мг/кг)	Исходные	190,3 ± 6,7*	145,0 ± 3,9*	428,0 ± 11
	АХ	110,6 ± 5,2*	82,8 ± 6,6*	426,0 ± 14,0
	НП	88,7 ± 4,7	50,8 ± 4,2	426,0 ± 13,0
Острая проба с резвератролом (2 мг/кг)	Исходные	134,1 ± 6,2	104,2 ± 4,7	386,0 ± 11,0
	АХ	78,8 ± 4,0	38,6 ± 2,7	360,0 ± 9,0
	НП	86,2 ± 3,1	36,7 ± 3,4	417,0 ± 10,0
L-NAME (25 мг/кг)+резвератрол (2 мг/кг)	Исходные	183,8 ± 15,0	140,0 ± 8,3	348,0 ± 11,0
	АХ	55,2 ± 7,7**	32,6 ± 3,3**	356,0 ± 13,0
	НП	86,0 ± 7,9	49,0 ± 9,9	338,0 ± 14,0

* -P < 0,05 в сравнении с интактными; ** -P < 0,05 в сравнении с L-NAME

Таким образом, для дальнейшей оценки влияния фармакологических агентов на ЭЗР сосудистого русла в качестве основного нами использован КЭД, как показатель фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции.

Острая проба с резвератролом в дозе 2 мг/кг внутрибрюшинно не выявила достоверных изменений КЭД 1,1±0,1 с группой интактных животных.

Однако, при введении резвератрола в дозе 2 мг/кг в сутки на фоне развития NO-дефицита показала, что КЭД у этой группы животных практически был равен таковому у группы интактных животных (таблица 3).

Таблица 3

Показатели эндотелиальной дисфункции в группах животных получавших резвератрол в острой пробе и на фоне L-NAME – индуцированного дефицита NO

Группы животных	Функциональные пробы	Δ СрАД сосудистой реакции	Время сосудистой реакции	Интеграл сосудистой реакции	Коэффициент эндотелиальной дисфункции
Острая проба резвератрола	АХ	62,2±3,4	35,9±2,2	1108,8±77,5	1,2±0,1
	НП	64,0±3,0	44,8±2,5*	1422,4±103,9	
Получавшие L-NAME с резвератролом	АХ	114,5±15,8	31,8±7,1	1663,4±87,6	1,2±0,1
	НП	85,0±6,0	49,8±8,9	2077,2±96,7	

Следовательно необходимо отметить, что резвератрол в данном случае обладает значительной эндотелипротективной активностью при развитии дефицита NO.

Кардипротективные эффекты

Учитывая значимые гипотезы 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 кардипротективное действие резвератрола на фоне L-NAME - индуцированного дефицита NO. В ранее проведенных исследованиях показано, что 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 феномен Анрепа (пережатие аорты) и гипоксическая проба (2).

При проведении пробы с пережатием аорты и оценки падения амплитуды левожелудочкового давления (ЛЖД) при его прямой катетеризации у интактных животных выявлено недостоверное падение ЛЖД на 25 сек пережатия по сравнению с 5 сек в среднем на $17,7 \pm 3,2$ мм рт.ст. (таблица 4).

Таблица 4

Динамика показателей сократимости при проведении нагрузочных проб
($M \pm m$; в приростах абсолютных значений, $n=10$)

Нагрузочная проба	Группа	ЛЖД мм рт.ст.	+dp/dt мм рт.ст./с	-dp/dt мм рт.ст./с	ЧСС уд/мин
Исход	I	$93,0 \pm 6,5$	$4279 \pm 247^{**}$	$2787 \pm 260^{**}$	$354 \pm 12^{**}$
	II	$157,5 \pm 4,8^*$	$7654 \pm 584^*$	$5510 \pm 247^*$	$375 \pm 6^*$
	III	$86,6 \pm 4,9^{**}$	$4217 \pm 360^{**}$	$2875 \pm 257^{**}$	351 ± 10
	IV	$100,8 \pm 11,2^{**}$	$2843 \pm 217^*$	$1946 \pm 117^* **$	$323 \pm 18^{**}$
ПА 5с	I	$+149,7 \pm 11,8^{**}$	$+4041 \pm 154^{**}$	$+1101 \pm 93^{**}$	$-89 \pm 7^{**}$
	II	$+97,4 \pm 8,9^*$	$+2553 \pm 249^*$	$+534 \pm 39^*$	$-25 \pm 4^*$
	III	$+160,4 \pm 10,4^{**}$	$+6811 \pm 536^{**}$	$+1013 \pm 97^{**}$	$-76 \pm 5^{**}$
	IV	$+125,2 \pm 12,3^{**}$	$+7494 \pm 665^* **$	$+3326 \pm 268$	$-54 \pm 3^{**}$
ПА 25с	I	$-17,7 \pm 3,2^{**}$	$-959 \pm 90^{**}$	$-580 \pm 62^{**}$	-48 ± 4
	II	$-33,0 \pm 3,0^*$	$-3383 \pm 331^*$	$-1409 \pm 105^*$	$-77 \pm 2^*$
	III	$-20,6 \pm 4,6^{**}$	$-1115 \pm 32^{**}$	$-459 \pm 30^{**}$	-48 ± 3
	IV	$-16,2 \pm 1,0^{**}$	$-2757 \pm 68^{**}$	$-976 \pm 29^{**}$	-30 ± 6
Реоксигенация	I	$+104,8 \pm 7,4^{**}$	$+4610 \pm 247^{**}$	$+1262 \pm 135^{**}$	-123 ± 9
	II	$+54,7 \pm 4,9^*$	$-1255 \pm 388^{**}$	$-2383 \pm 195^*$	$-143 \pm 3^*$
	III	$+116,8 \pm 5,5^{**}$	$+5456 \pm 242^{**}$	$+1869 \pm 166^{**}$	-94 ± 4
	IV	$+96,0 \pm 8,9^{**}$	$+6584 \pm 193^{**}$	$+2606 \pm 228^{**}$	-96 ± 7

Примечание. 1) I - значения интактной серии, II - при L-NAME-дефиците NO; III-острая проба с резвератролом; IV- L-NAME+ резвератрол; 2) При 25-й секунде (ПА25) изменения абсолютных значений представлены относительно 5-й секунды; 3) * - при $p < 0,05$ в сравнении с интактной группой; 3) ** - при $p < 0,05$ в сравнении с группой-- L-NAME-дефицита NO.

Напротив, блокада NO-синтазы с помощью длительного ежедневного в течение 7 суток внутрибрюшинного введения L-NAME в дозе 25 мг/кг приводило к снижению ЛЖД на 25 сек пережатия аорты на $33,0 \pm 3,0$ мм рт.ст. Резвератрол при острой фармакологической пробе достоверно не влиял на пробу с нагрузкой сопротивлением, в тоже время, при хроническом введении резвератрол в дозе 2 мг/кг на фоне блокады NO-синтазы предотвращал развитие скрытой сердечной недостаточности, что выражалось в предотвращении падения ЛЖД, которое составляло $16,2 \pm 1,0$ мм рт.ст., тогда как в группе, получавших L-NAME $33,0 \pm 3,0$ мм рт.ст.% ($p < 0,05$).

Кардиопротективные эффекты наблюдались также, но уже на уровне метаболического ацидоза и, следовательно, коррекции редокс-потенциала окислительно фосфорилированных процессов метаболизма миокарда обнаружены на примере результатов гипоксической пробы.

У интактных животных прирост сократимости, выражающийся в увеличении ЛЖД в ответ на 3-х минутную гипоксию по сравнению с исходным ЛЖД составил $104,8 \pm 7,4$ мм рт. ст., максимальной скорости сокращения - dp/dt 4610 ± 247 , на максимальной скорости расслабления -dp/dt на $+1262 \pm 135$. Вместе с тем, у животных с моделированием блокады NO-синтазы прирост ЛЖД составил лишь $+54,7 \pm 4,9$ 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.

Резвератрол в дозе 2 мг/кг не только увеличивал амплитуду ЛЖД при реоксигенации, но и полностью предотвращал гибель животных в ответ на 3-х минутную гипоксическую пробу.

Полученные результаты кардиопротекторного действия резвератрола на фоне блокады NO-синтазы с помощью длительного ежедневного в течение 7-суток внутрибрюшинного введения L-NAME в дозе 25 мг/кг объясняются:

1. Плотностью окончаний холинергических постганглионарных волокон блуждающего нерва, выделяющих ацетилхолин и, следовательно, запускающих механизм эндотелийзависимых (связанных с NO-синтазой) вазодилаторных реакций в миокарде гораздо выше, чем в периферических сосудах.

2. На фоне функциональной вазоконстрикции коронарных сосудов и прежде всего, субэндокардиальной их части, резвератрол приводит к большему вкладу NO-зависимых вазодилаторных механизмов реактивной (метаболической) и функциональной (феномен Анрепа или пережатие аорты) гиперемии коронарных сосудов.

3. Миокардиальная микроциркуляция в отличие от периферической с одной стороны характеризуется максимальной экстракцией кислорода из артериальной крови, а с другой, существенно меньшей ёмкостью венозного русла, следовательно, вклад эндотелийзависимых механизмов на уровне миокардиоцитов с точки зрения коррекции метаболического ацидоза на порядок более значимо для миокарда, чем для периферического кровообращения.

Таким образом, полученные результаты позволили выявить выраженные кардиопротективные эффекты резвератрола на фоне блокады NO-синтазы при проведении пробы с пережатием аорты, и пробой на гипоксию.

Интегральные характеристики эндотелио- и кардиопротективных свойств резвератрола

Выявленные нами выраженные эндотелио- и кардиопротективные свойства резвератрола на фоне блокады NO-синтазы с помощью длительного ежедневного в течение 7-суток внутрибрюшинного введения L-NAME в дозе 25 мг/кг позволили провести расчёт интегральной характеристики эндотелио- и кардиопротективного действия активатора фермента eNOS при формировании облаков в многомерном функциональном пространстве с определением их кластерных различий (рис. 1).

Для формирования интегральной характеристики эндотелио- и кардиопротективного действия резвератрола на фоне блокады eNOS посредством введения L-NAME, нами использован метод визуализации образа в трёхмерном пространстве. В основу идеологии формирования интегральной характеристики нами положена гипотеза о взаимозависимости развития эндотелиальной дисфункции, реактивности на метаболический ацидоз с истощением макроэргов и кальциевой перегрузки на фоне признаков скрытой сердечной недостаточности морфологическим субстратом которой могли бы быть гипертрофия миокардиоцитов (ранее показанная в нашей лаборатории) и истощения запасов гликогена в миокардиоцитах (2).

На рисунке 1 по оси ординат – процент падения ЛЖД при проведении пробы с пережатием аорты, по оси абсцисс – КЭД в условных единицах, по оси Z (в тональном режиме) – прирост ЛЖД в абсолютных значениях на пике реоксигенации.

Как видно, облако, описывающее функциональное состояние сердечно-сосудистой системы животных с блокадой eNOS располагается в верхнем левом углу, напротив, облако, соответствующее интактным животным в правом нижнем. Обращает на себя внимание, резвератрол, как в острой пробе, так и при хроническом введении приближает значения облаков исследуемых серий экспериментов к интактным животным. Чтобы повысить объективность оценки вышеизложенных результатов, применяя способ визуализации данных, параллельно производился расчёт межклассовых расстояний – d ,

т.е. расстояний между центрами облаков соответствующих групп и радиуса облака – r , с использованием тех же значений, на основании которых производилось построение визуальной картины распределения групп в трёхмерной плоскости. При анализе межклассовых различий (таблица 5) следует отметить, что с высокой степенью достоверности показатели групп животных, получавших резвератрол с высокой степенью достоверности отличаются от группы с L-NAME и перекрываются между собой и с группой интактных животных.

Таким образом, способ визуализации в трёхмерном пространстве позволяет более наглядно продемонстрировать взаимообусловленные и потенцирующие эндотелио- и кардиопротективные эффекты резвератрола.

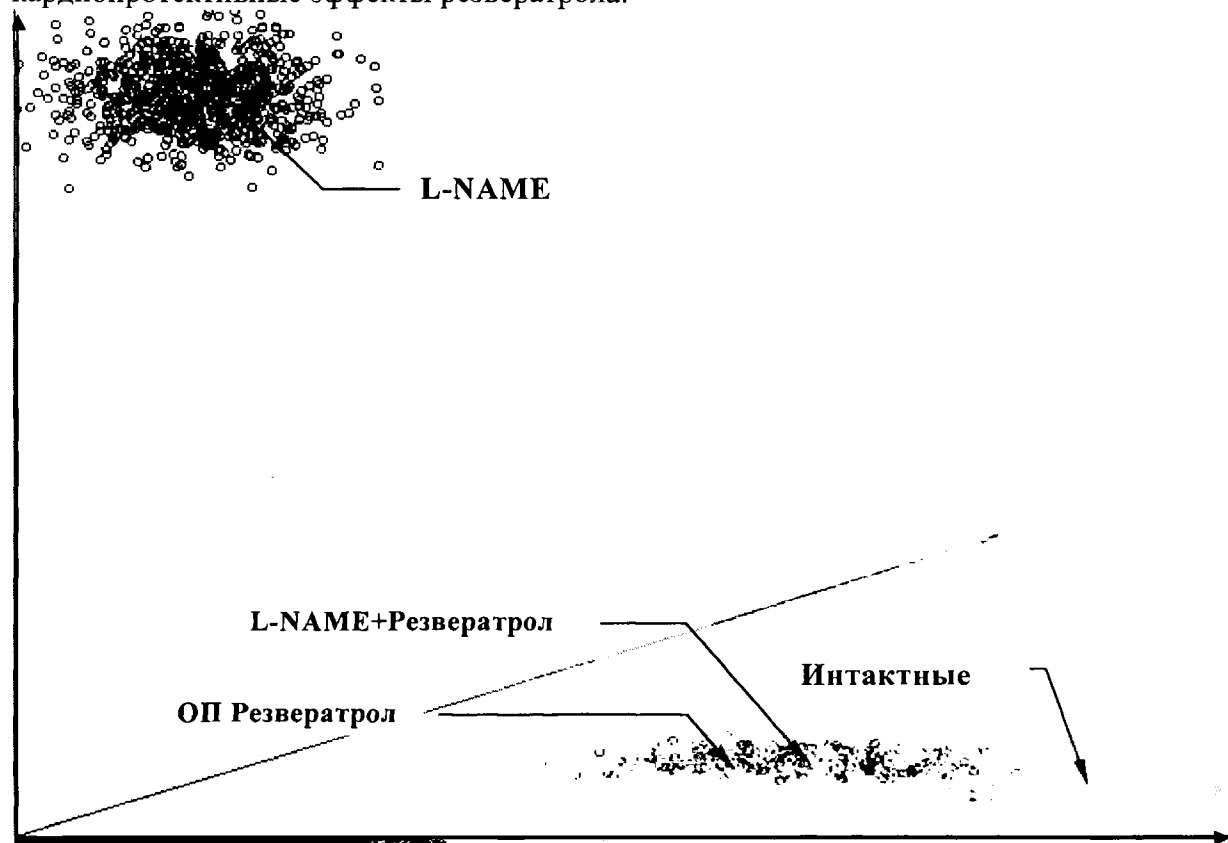


Рис 1. Пространственное положение групп животных, с фармакологической коррекцией резвератролом экспериментальной модели дефицита оксида азота, при проведении функциональных проб

Ось x – процентное отношение величины ЛЖД на 25-й секунде пережатия аорты по сравнению с 5-й; Ось y – коэффициент эндотелиальной дисфункции; Ось z – прирост ЛЖД в абсолютных значениях после реоксигенации (градуирована оттенками серого, градация цветов представлена внизу рисунка).

Таблица 5

Межклассовые расстояния между группами животных в зависимости от показателей функциональных проб групп животных, с фармакологической коррекцией резвератролом экспериментальной модели дефицита оксида азота

№	Группа	I	II	III	IV	r
I	Интактные	•				15,1
II	L-NAME гипертензия	71,3	•			10,6
III	Острая проба с Резвератролом	12,5*	79,8	•		5,9
IV	L-NAME + Резвератрол	9,2*	63,1	20,8*	•	17,4

Примечание. 1) r – радиус облаков соответствующих групп

2) * -границы облаков взаимно перекрываются

Выводы:

1. Показателем эндотелиальной дисфункции в условиях нарушения обмена оксида азота в эксперименте является коэффициент эндотелиальной дисфункции
2. Резвератрол при хроническом введении предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции при введении L-NAME.
3. Резвератрол улучшает показатели сократимости в ответ на нагрузку сопротивлением при пережатии аорты и при реоксигенации после 3-х минутной гипоксии, на модели L-NAME – индуцированного дефицита оксида азота, что свидетельствует о его кардиопротективном действии.

Список литературы

1. Галаган, М.Е. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо-и эндогенных источников/ М.Е.Галаган, А.В.Широколова, А.Ф. Ванин// Вопр. мед. химии.-1991.-Т.37, № 1. –С. 67-70
2. Исследование кардиопротективного действия каптоприла в эксперименте с регистрацией трансмуральной компрессии в очаге ишемии/ М.В.Покровский, Д.Е.Скопин, Е.Б.Артюшкова и др.//Человек и лекарство: Тез.докл. IV Российск. Нац. Конгр. - М., 1997. - С.102.
3. Меерсон, Ф.З. Метаболизм и функция кардиомиоцита. Руководство по кардиологии / Ф.З.Меерсон.- М., 1982. -С.112-141 .
4. Меерсон, Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З.Меерсон.- М.: Медицина, 1984. -272с.
5. Пашин, Е.Н. Кардиопротективное действие эмоксипина на модели гипоксия-реоксигенация / Е.Н.Пашин // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины и фармации: Матер. конф. - Курск, 1993 - С.171
6. Пичугин, В.В. Биохимические и функциональные аспекты экспериментальной терапии расстройств кровоснабжения и биоэнергетики миокарда в острой стадии регионарной ишемии сердца: Автореф. дис. д-ра мед. наук./ В.В.Пичугин.- М., 1979. -25 с.
7. Применение дибунола для стимуляции репаративных процессов в сердечной мышце при инфаркте миокарда у крыс / В.В.Пичугин, Л.А. Конорев, В.Ю.Полумисков и др. // Фармакология и токсикология. - 1989. - Т.52, №6. -С. 52-56.
8. Deng, L.Y. Effect of hypertension induced by nitric oxide synthase inhibition on structure and function of resistance arteries in the rat / L.Y.Deng, G.Thibault, E.L.Schiffirin // Clin. Exp. Hypertens. -1993. -Vol.15. - P.527-537.
9. Fremont L. Biological effects of resveratrol. Life Sciensis -2000, 66: 663-673.
10. Gehm BD, et all. Resveratrol, a polyphenolic compound found in in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1997 Dec.9; 94:14138-14143.
11. Jager U, Nguyen-Duong H. Relaxant effect of trans-resveratrol on isolated porcine coronary arteries. Arzneimittelforschung / Drug Research.1999; 49: 207-211.
12. J. F. Leikert;, T. R. Rathel;, P. Wohlfart, V. Cheyner, A. M. Vollmar, and V. M. Dirsch Red Wine Polyphenols Enhance Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression and Subsequent Nitric Oxide Release From Endothelial Cells Circulation, September 24, 2002; 106(13): 1614 - 1617.
13. Pendurthi UR, et al. Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells: A possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine. Arterioscler. Throb. Vasc. Biol. 1999 eb;19 (2):419-426.
14. Role of superoxide in angiotensin II–induced but not catecholamine-induced hypertension J.B.Laursen, S.Rajagopalan, Z.Galis et al. // Circulation.- 1997.-Vol. 95.-P. 588-593
15. T. Wallerath, G. Deckert, T. Ternes, H. Anderson, H. Li, K. Witte, and U. Forstermann Resveratrol, a Polyphenolic Phytoalexin Present in Red Wine, Enhances Expression and Activity of Endothelial Nitric Oxide Synthase Circulation, September 24, 2002; 106(13): 1652 - 1658.

УДК 665.3:547.979.8

СТАНДАРТИЗАЦИЯ КАРОТИНСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ «МАСЛО ОБЛЕПИХОВОЕ» И «АЕКОЛ»

А.А. Зинченко¹, Л.В. Кричовска², В.Н. Бузов³

¹ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр», ²НТУ "ХПИ"
(г. Харьков), ³ООО «Сайбервижн» (г. Москва)

Изучен жирнокислотный состав образцов концентратов масла облепихового различных производителей и каротинсодержащего препарата «Аекол» по модифицированной методике, исключающей окисление ненасыщенных жирных кислот. Получен-