

## ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА НА ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМУЮ ВАЗОДИЛАТАЦИЮ МОЗГОВЫХ СОСУДОВ У ЖИВОТНЫХ СО СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*И. Н. Тюренков, А. В. Воронков*

*Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ ВолГМУ*

Выявлено, что введение симвастина препятствует нарушениям, происходящим в NO-синтезирующей системе, в сосудах мозга животных с экспериментальным сахарным диабетом. Можно предполагать, что эндотелиопротективный эффект симвастина связан со стабилизацией в NO-синтезирующей системе, что проявляется в улучшении вазодилатирующей функции эндотелия, а также снижением сопротивления и жесткости сосудов у крыс с гормональной патологией.

*Ключевые слова:* эндотелиальная дисфункция, головной мозг, атеросклероз, симвастин, сахарный диабет.

## EFFECT OF SIMVASTATIN ON ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASODILATATION OF CEREBRAL VESSELS IN ANIMALS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES MELLITUS

*I. N. Tyurenkov, A. V. Voronkov*

It was revealed that administration of simvastatin prevents disorders in the NO-synthase system in cerebral vessels of animals with experimental diabetes. We can assume that endothelium-protective effect of simvastatin is associated with stabilization of NO-synthase system, which is manifested by an improvement of vasodilating endothelial function and a decrease in the resistance and stiffness of the blood vessels in rats with hormonal disorders.

*Key words:* endothelium dysfunction, brain, atherosclerosis, simvastatin, diabetes mellitus.

Сахарный диабет и сопровождающий его атеросклероз значительно увеличивают риск развития нарушений мозгового кровообращения, сердечно-сосудистых осложнений и т. д. Атеросклеротические изменения затрагивают все сосудистые регионы, но наиболее клинически опасные изменения происходят в сосудах мозга и сердца, то есть в областях эндотелия с мощной и в то же время с наиболее уязвимой NO-синтезирующей системой. У гипоплипидемических соединений, блокирующих ГМГ-КоА-редуктазу, был установлен ряд положительных, так называемых плейотропных эффектов, в том числе и эндотелиопротективные свойства [4, 10]. При терапии статинами отмечается улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), что объясняется их влиянием на систему синтеза оксида азота [9]. Одним из широко применяющихся в клинике и обладающим эндотелиопротекторной активностью препаратом является симвастин [8]. Однако, стоит отметить, что комплексная оценка влияния симвастина на ЭЗВД и стабильность системы синтеза NO в мозговых сосудах не проводилась.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать влияние симвастина на ЭЗВД и стабильность системы синтеза NO мозговых сосудов у животных с экспериментальным сахарным диабетом (ЭСД).

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было выполнено на 45 крысах-самцах линии Wistar, массой 180—210 г, разделенных на 3 равные группы: группа интактных животных, группа

с ЭСД, получавшие физиологический раствор, группа животных с ЭСД, которым *per os*, через трое суток после введения стрептозотоцина, в течение 4 недель вводился симвастин 10 мг/кг. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) моделировалась однократным в/в введением стрептозотоцина (50 мг/кг). В дальнейшее исследование отбирались животные с уровнем глюкозы в крови выше 12 ммоль/л, с рандомизацией по уровню глюкозы в крови, внутри всех выше указанных групп. Через месяц после моделирования ЭСД и введения симвастина осуществлялось тестирование ЭЗВД и эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД), а также индекс Пурселло (сопротивление кровотоку) и индекс Гослинга (жесткости и эластичности) путем регистрации кровотока в сосудах мозга в проекции средней мозговой артерии [2] до и после внутривенного введения ацетилхолина (АХ) («Acros organics», США) (0,001 мг/кг), L-аргинина (300 мг/кг) («Acros organics», США), нитроглицерина (НГ) (МТХ, Москва) (0,007 мг/кг), нитро-L-аргинина (10 мг/кг) («Acros organics», США) [2]. Стабильность системы синтеза NO оценивалась нами с помощью многократного введения ацетилхолина (0,01 мг/кг) при этом каждое последующее его введение осуществлялось после возвращения кровотока до исходного уровня. Многократное введение ацетилхолина через короткий интервал времени, при нарушении эндотелиальной функции, сопровождается уменьшением вазодилатации. С помощью этого методического приема можно оценить стабильность системы синтеза NO и степень ее истощения. В этом случае такой

прием также служит для оценки эндотелиальной функции (дисфункции) и эндотелиопротективного действия изучаемого вещества [3].

Регистрация кровотока во всех экспериментах осуществлялась с помощью ультразвукового доплерографа, датчика «УЗОП-010-01» с рабочей частотой 25 МГц и рабочей компьютерной программы MM-D-K-Minimax Doppler v.1.9. (Санкт-Петербург, Россия).

Результаты всех опытов обрабатывались методами базисного статистического анализа в программе STATISTICA/w7.0 фирмы StatSoft, Inc. (США) для Windows.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, отражающие реакции мозговых сосудов (по изменению скорости мозгового кровотока), эластичность (индекс Госслинга) и сопротивление церебральных сосудов (индекс Пурселло) в ответ на введение анализаторов (ацетилхолина, нитро-L-аргинина, L-аргинина) у животных контрольной группы без ЭСД, у животных с ЭСД, получавших физиологический раствор, у животных с ЭСД, получавших в течение месяца после введения стрептозотоцина симва- статин, представлены в табл. 1 и 2. У животных с ЭСД по сравнению с животными интактной группы при введении ацетилхолина отмечается значительное снижение ЭЗВД (в 2,6 раза) и практически неизменная ЭНВД (при введении нитроглицерина) [5], а также достоверное повышение индексов сопротивления сосудов (индекс Пурселло) и эластичности сосудистой стенки (индекс Госслинга), что согласуется с литературными данными [7]. Очевидно, у животных с ЭСД меньше выделяется оксида азота, наблюдается меньшее увеличение кровотока (меньшее расширение сосудов), а в ответ на введение блокатора e-NOS — меньшее падение кровотока, чем у животных интактной группы. Степень сужения мозговых сосудов и падение кровотока в них в последнем случае зависит от уровня исходной активности e-NO-синтазной системы, то есть чем она активнее синтезирует NO, тем больше при блокаде NO-синтезирующего фермента будет сужение сосудов и падение кровотока. Другим показателем, свидетельствующим о наличии ЭД, являлся L-аргининовый парадокс [1]. Суть L-аргининового парадокса можно сформулировать следующим образом: при нарушении функции эндотелия отмечается повышение уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА), конкурентно нарушающего транспорт L-аргинина в эндотелиоцит и угнетающего e-NOS [6]. Дополнительное введение эндогенного L-аргинина на фоне эндотелиальной дисфункции приводит к преодолению этих барьеров и усилению синтеза, выброса NO и к более выраженной вазодилатации, тогда как в норме, то есть в отсутствии больших количеств АДМА в крови, дополнительное

введение L-аргинина не вызывает значимого увеличения синтеза NO, так как эндотелиоцит получает достаточное количество субстрата для продукции оксида азота.

В нашем исследовании, при дополнительном введении L-аргинина, мы наблюдаем его вазодилатирующее действие у животных с ЭСД, тогда как у интактных животных, а также у животных с ЭСД, получавших симва- статин, введение L-аргинина вызывает менее выраженную вазодилатацию. Таким образом, у животных с ЭСД, получавших симва- статин, ЭЗВД была значительно выше, чем у животных с ЭСД, получавших физиологический раствор (табл. 1).

Таблица 1

### Изменение вазодилатации у животных с сахарным диабетом на фоне введения сулодексида, %

Название группы	Изменение кровотока на фоне введения анализаторов			
	Ацетилхолин	L-аргинин	Нитроглицерин	N-L-аргинин
Контроль-интакт	36,6 ± 3,8	6,70 ± 1,64	50,60 ± 2,44	-33,18 ± 2,25
Контроль-сахарный диабет	14,16 ± 2,21**	53,75 ± 3,25**	49,66 ± 1,86	-13,48 ± 1,95*
Симва-статин+сахарный диабет	25,94 ± 3,54 <sup>#</sup>	25,10 ± 2,67 <sup>##</sup>	48,65 ± 3,54	-20,66 ± 1,64 <sup>#</sup>

Примечание. Контроль-интакт — интактная группа животных, контроль-сахарный диабет — группа животных с сахарным диабетом без лечения, симва-статин+сахарный диабет — группа животных, получавшей в качестве лечения симва-статин.

\* Достоверно по отношению к группе интактных животных ( $P \leq 0,05$ );

\*\* достоверно по отношению к группе интактных животных ( $P \leq 0,01$ );

<sup>#</sup> достоверно по отношению к группе животных с СД без лечения ( $P \leq 0,05$ );

<sup>##</sup> достоверно по отношению к группе животных с СД без лечения ( $P \leq 0,01$ ).

Достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни.

У животных с ЭСД, получавших в течение 4 недель симва-статин, наблюдалось более низкое сопротивление и более высокая эластичность мозговых сосудов (индексы Пурселло и Госслинга), по сравнению с животными с ЭСД без фармакологической коррекции. Несмотря на то, что регистрация сопротивления и жесткости сосудов осуществляется на небольшой сосудистой области, получены отчетливые данные о повышении жесткости сосудов при ЭСД и выраженном действии исследуемого препарата на этот фактор риска. Полученные данные могут служить еще одним подтверждением положительного влияния симва-статина на вазодилатирующую функцию эндотелия (табл. 2).

Таблица 2

**Изменение индексов периферического сопротивления (индекс Пурселло) и эластичности сосудистой стенки (индекс Госслинга) у животных с сахарным диабетом при введении симвастатина**

Показатели	Группы животных		
	Контроль-интакт	Контроль-сахарный диабет	Симвастатин+Сахарный диабет
Индекс Госслинга	0,33 ± 0,05	0,53 ± 0,03*	0,46 ± 0,04 <sup>#</sup>
Индекс Пурселло	0,37 ± 0,02	0,72 ± 0,02**	0,6 ± 0,02 <sup>#</sup>

Примечание. Контроль-интакт — интактная группа животных; контроль-сахарный диабет — группа животных с сахарным диабетом без лечения; симвастатин +сахарный диабет — группа животных, получавшей в качестве лечения симвастатин.

\* Достоверно по отношению к группе интактных животных ( $P \leq 0,05$ );

\*\* достоверно по отношению к группе интактных животных ( $P \leq 0,01$ );

<sup>#</sup> достоверно по отношению к группе животных с СД без лечения ( $P \leq 0,05$ ).

Достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни.

Таким образом, снижение вазодилатирующей функции эндотелия у животных с ЭСД, очевидно, обусловлено нарушением функционирования, то есть снижением стабильности и истощением e-NO-синтазной системы, о чем свидетельствует меньшая вазодилатация (меньшее увеличение скорости кровотока) при введении ацетилхолина и меньшая вазоконстрикция при введении блокатора e-NO-синтазы N-L-аргинина. Для подтверждения такого предположения мы использовали метод многократного введения ацетилхолина. У контрольных животных с ЭСД в сравнении с интактными крысами при повторяющихся введениях ацетилхолина отмечалось менее выраженное увеличение мозгового кровотока, а после третьего и четвертого введения ацетилхолина еще и нарастающее снижение прироста мозгового кровотока (рис.). У животных, получавших симвастатин, результаты значительно превосходили данные, полученные у крыс с ЭСД, что свидетельствует об эндотелиопротективном действии изучаемого вещества на фоне сахарного диабета.

Такие данные позволяют считать, что при сахарном диабете существенно снижается синтез оксида азота и его выброс, стимулированный введением ацетилхолина, что говорит об эндотелиальной дисфункции, а снижение этой реакции при повторяющихся введениях ацетилхолина, вероятно, обусловлено снижением мощности системы синтеза NO [3].

На рис. представлены данные, показывающие изменение кровотока в сосудах головного мозга при многократном введении ацетилхолина, у животных с ЭСД и крыс, получавших симвастатин.

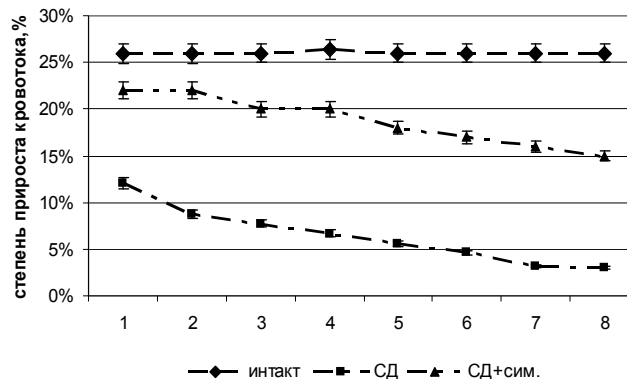


Рис. Влияние симвастатина на прирост мозгового кровотока при многократном введении ацетилхолина у животных с экспериментальным сахарным диабетом.

Примечание. Интакт — группа интактных крыс, СД — контрольная группа животных с экспериментальным сахарным диабетом без фармакологической коррекции, СД+Сим. — животные с экспериментальным сахарным диабетом, получавшие симвастатин

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При ЭСД наблюдается выраженная ЭД, сопровождающаяся снижением вазодилатирующей функции эндотелия, а также повышением сопротивления и жесткости сосудов.

2. Симвастатин препятствует нарушениям, происходящим в NO-синтезирующей системе в сосудах мозга животных с ЭСД, что проявляется в улучшении вазодилатирующей функции эндотелия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воронков А. В., Робертус А. И., Тюренков И. Н. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2008. — Т. 7, № 3. — С. 54—58.
2. Тюренков И. Н., Воронков А. В. // Эксперим. и клинич. фармакология. — 2008. — Т. 71, № 1. — С. 49—51.
3. Тюренков И. Н., Воронков А. В., Робертус А. И. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2009. — Т. 29, № 1. — С. 50—53.
4. Aikawa M., et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 1390.
5. Bakker W., Eringa C. Etto, Sipkema P. // Cell Tissue Res. — 2009. — № 335. — P. 165—189.
6. Bode-Boger S. M. // Pharmacol Ther. — 2007. — Vol. 114 (3). — P. 295—306.
7. Cruickshank K., et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — № 16. — P. 2085—2090.
8. Haas M. J., et al. // Diabetes. — 2006. — № 55. — P. 474—479.

9. Jorge P. A., et al. // Arq. Bras. Cardiol. — 2005. — Vol. 84, № 4. — P. 314—319.

10. Van Nieuw Amerongen G. P., et al. // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 2803—2809.

## Контактная информация:

**Воронков Андрей Владиславович** — к. м. н., научный сотрудник НИИ фармакологии ВолГМУ, e-mail: prohor.77@mail.ru

УДК 616.12-008.331-053.6-085.83

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПЕРВОЙ СТЕПЕНИ У ПОДРОСТКОВ МЕТОДОМ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ

**Е. И. Волчанский, А. Н. Жидких**

*Кафедра детских болезней педиатрического факультета ВолГМУ*

Проведенное исследование показало, что транскраниальная электростимуляция (ТЭС) у подростков с артериальной гипертензией первой степени приводит к нормализации вегетативных влияний на сосудистое звено гемодинамики, оптимизации гемодинамических показателей, улучшению самочувствия больных, без риска развития побочных эффектов. Немедикаментозная ТЭС-терапия более эффективна и адекватна, чем проведение традиционной электросонотерапии. ТЭС по характеру действия на гемодинамику обладает нормализующим действием и может быть рекомендована как один из методов гипотензивной терапии у подростков.

*Ключевые слова:* ТЭС-терапия, артериальная гипертензия, подростки.

## EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF HYPERTENSION DEGREE I IN ADOLESCENTS WITH TRANSCRANIAL ELECTRICAL STIMULATION

**E. I. Volchanskiy, A. N. Zhidkich**

The study showed that treatment by transcranial electrical stimulation of the brain (TES therapy) in adolescents with hypertensive first-degree leads to a normalization of autonomic influences on the vascular link hemodynamics, optimization of hemodynamic parameters, improving the wellbeing of patients without the risk of side effects. Non-pharmacological therapy by transcranial electrical stimulation of the brain is more effective and adequate than traditional electrotherapeutic sleep. By affecting hemodynamics transcranial electrical stimulation of the brain has a normalizing effect and can be recommended as a method of antihypertensive therapy in adolescents.

*Key words:* TES therapy, hypertension, adolescents.

Гипертоническая болезнь является актуальной проблемой современной кардиологии и определяет высокую смертность при развитии осложнений, связанных с атеросклерозом [ишемическая болезнь сердца (ИБС), мозговой инсульт и др.] и достигает 40—50 % в структуре общей смертности [6]. Истоки гипертонической болезни лежат в детском и подростковом возрасте в периоде формирования нейрогуморальных механизмов регуляции гемодинамики. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) резко увеличивается в подростковом возрасте до 18 %. У 40 % АГ может переходить во взрослую жизнь [1]. Ранняя диагностика гипертонической болезни у подростков затруднена и основывается на повышенных показателях АД, которое является варибельным как у больных артериальной гипертензией, так и у здоровых лиц. Существенное место в формировании гипертонической болезни принадлежит изменениям регуляции сосудистого тонуса и формированию эндотелиальной дисфункции (ЭД) [5]. Лабораторное определение отдельных факторов ЭД не дает целостной картины регуляции сосудистого

тонуса, итоговой направленности сосудистой реакции, альтернативными методами определения ЭД являются неинвазивные методики доплерографии [9] и импедансной реовазографии [2]. Гемодинамические и вегетативные изменения могут быть использованы как критерии эффективности и адекватности проводимого лечения. Показаниями применения физиотерапевтических методов в лечении артериальной гипертензии у детей и подростков является благоприятное влияние на системную, регионарную гемодинамику и вегетативную регуляцию кровообращения [4]. Однако опыт использования этих методов в педиатрии для коррекции повышенного артериального давления недостаточен. Нет четких показаний к назначению физиотерапевтических методов лечения детям и подросткам при АГ, не разработаны критерии их эффективности и адекватности.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка эффективности и адекватности метода транскраниальной электростимуляции (ТЭС) при лечении артериальной гипертензии у подростков. Сравне-