

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИО - И КАРДИОПРОТЕКТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛАМОТРИДЖИНА И ВАЛЬПРОАТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Е.В.Лучкина, И.Н. Ершов, М.В. Покровский, Т.Г.Покровская

Курский государственный медицинский университет Росздрава»,
Кафедра фармакологии, НИИ ЭМ, г. Курск

У лабораторных животных при моделировании дефицита оксида азота введением неселективного ингибитора NO-синтазы L-NAME изучались эндотелио - и кардиотропные эффекты ламотриджина и вальпроатов. Использовался коэффициент эндотелиальной дисфункции и миокардиальные нагрузочные пробы. Выявлены эндотелио - и кардиопротективные эффекты ламотриджина, эндотелиопротективные свойства вальпроевой кислоты.

Ключевые слова: кардиопротективные эффекты, эндотелий, эндотелиальная дисфункция

Ишемическое повреждение мозга, сопряженное с развитием судорожного синдрома - часто наблюдаемое явление в рамках тяжелой сочетанной сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии[3]. Многообразие клинических симптомов приводит практического врача к поиску оптимальных схем терапии, что удается далеко не всегда. Полипрагмазия лишает возможности четко контролировать действие лекарственных препаратов, сводя на нет их эффективность.

Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о ведущей роли дисфункции эндотелия в патогенезе ишемической болезни сердца, атеросклероза, сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемии головного мозга и других нозологий 21 века. Воздействие на основной патогенетический фактор оптимизирует качество лечения и жизни пациента. Дисфункция эндотелия отдельных органов в высокой степени коррелирует с системной эндотелиальной дисфункцией[1,2,4,8]. Целостность эндотелиального пласта обеспечивает его функциональные свойства. В экспериментах изучен вклад нейрональных и экстранейрональных источников оксида азота в развитие системной дисфункции эндотелия[4].

Противосудорожный препарат ламотриджин уменьшает высвобождение глутамата из пресинаптических окончаний и способен понижать уровень нейронального оксида азота-повреждающего агента системных сосудов. [1,10]. Вальпроевая кислота(вальпроат натрия) ингибирует ГАМК-трансферазу, тормозит биотрансформации ГАМК (инактивацию), стабилизирует и повышает ее содержание в ЦНС, обладает антиоксидантными и антиагрегантными свойствами [1,2,9]. Наличие указанных эффектов дает возможность предположить перспективность применения противосудорожных средств в качестве корректоров эндотелиальной дисфункции и кардиопротекторов.

Целью нашего исследования явилось изучение эндотелио- и кардиопротективного действия ламотриджина и вальпроатов в условиях экспериментальной эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы

Эксперименты проводились на белых крысах самцах линии Wistar массой 250-300 г. N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводился внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут ($n=10$) в течение 7 дней. На 8 день от начала эксперимента под наркозом (этионал-натрия 50 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей, болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в правую бедренную вену. Показатели кардиогемодинамики - систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), левожелудочковое давление (ЛЖД), максимальную скорость сокращения ($+dp/dt$), максимальную скорость расслабления ($-dp/dt$), частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли непрерывно посредством датчика и компьютерной программы "Віорас". Вазодилататорные сосудистые пробы: внутривенное введение ацетилхолина (АХ; 40 мкг/кг) и нитропруссид натрия (НП; 30 мкг/кг), функциональные нагрузочные пробы на открытом сердце: нагрузка объемом проба на адренореактивность, нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей дуги аорты на 30 секунд)[5,6].

Для объективизации выявления эндотелиальной дисфункции и ее коррекции в нашей лаборатории экспериментальной кардиофармакологии был использован интегрально-математический способ подхода к оценке физиологических реакций на введение фармакологических агентов, суть которого состоит в соотношении площадей эндотелийнезависимой реакции вазодилатации и эндотелийзависимой реакции вазодилатации, названный коэффициентом эндотелиальной дисфункции(КЭД)[7].

Исследуемые группы животных (в каждой $n=10$): 1-интактные; 2- с введением L-NAME; 3-ламотриджин(8,5 мг/кг) на фоне введения L-NAME; 4-вальпроат натрия(30 мг/кг) на фоне введения L-NAME. Ламотриджин и вальпроат натрия вводились внутривенно в средней терапевтической дозе, используемой по литературным данным в неврологии и психиатрии.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием критерия Ньюмена-Кейсла. Рассчитывали среднее значение, величину стандартного отклонения. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Одновременное введение L-NAME и ламотриджина, также как и L-NAME и вальпроата натрия не приводило к снижению показателей исходных значений АД. (САД- $201,2\pm12,7$, ДАД- $146,4\pm8,6$) и (САД- $190,6\pm7,1$, ДАД- $145,1\pm4,4$)соответственно.(Таблица1) В то же время в группе с ламотриджином КЭД соответствовал значению $1,9\pm0,2$, приближаясь к значению КЭД в интактной группе. Основным возможным эффектом влияния ламотриджина на активизацию коррекции эндотелиальной дисфункции является его способность ингибировать нейрональную NO-синтазу, снижая тем самым уровень нейронального оксида азота, который при диффундировании к системным сосудам вызывает повреждение эндотелиальных клеток. Гипотетически, по принципу регуляции обратной связи, стабилизируется базовый уровень NO в клетках сосудистого эндотелия. [1,2,4].

В группе, где экспериментальным животным на фоне L-NAME вводился

вальпроат натрия, КЭД составил $2,4 \pm 0,3$, что достоверно свидетельствует об эндотелиопротективных свойствах указанного препарата. Вероятный механизм коррекции эндотелиальной дисфункции в этом случае связан с антиоксидантными свойствами вальпроевой кислоты, ее способностью стимулировать процессы окислительного фосфорилирования, повышать выработку простагландина E2 и улучшать биодоступность оксида азота. [1,2,9].

При анализе показателей сократимости миокарда при проведении нагрузочных проб на открытом сердце установлено, что исходные показатели ЛЖД достоверно снижались по сравнению с группой L-NAME, в которой этот показатель составил $154,7 \pm 7,4$ (у интактных $125,3 \pm 12,0$) под влиянием обоих изучаемых препаратов. В пробах на нагрузку объемом и адренореактивность выявлена та же тенденция к достоверному снижению абсолютных значений ЛЖД. (Таблица 2)

В пробе на нагрузку сопротивлением в группе животных, получавших ламотриджин, отмечается четкое предотвращение истощения миокардиального резерва. Сократимость на 25 секунде нагрузки составила у интактных животных $92,8 \pm 1,7\%$ к 5 секунде, взятой за 100%. В группе животных с L-NAME $89,9 \pm 3,0\%$, с ламотриджином $102,3 \pm 7,6\%$ (Рисунок 1)

Это, по-видимому, связано с фундаментальной ролью натриевых каналов в образовании и проведении электрических стимулов. Блокада натриевых каналов приводит к угнетению $\text{Na}^+ \text{K}^+$ насоса и активизации транссарколеммной системы обмена натрия и кальция, что способствует положительному инотропному эффекту. [1,2,6].

В нагрузочной пробе сопротивлением с вальпроатом натрия выявлен отрицательный инотропный эффект. Сократимость на 25 секунде нагрузки составила $74,4 \pm 12,9\%$ (Рисунок 2), что делает его применение нежелательным при признаках сердечной недостаточности. Отрицательное инотропное действие может быть обусловлено проникновением вальпроевой кислоты через гематоэнцефалический барьер и центральным угнетением сократительной способности миокарда. [1,2,9].

Таблица 1

Влияние ламотриджина и вальпроата натрия на функциональные показатели на фоне моделирования дефицита оксида азота введением L-нитро-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг внутривенно., ($M \pm m$, $n=10$)

Группы животных	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт. ст.	КЭД
Интактные	$137,7 \pm 3,7$	$101,9 \pm 4,3$	$1,1 \pm 0,1$
Получавшие L-NAME (25 мг/кг)	$190,3 \pm 6,7^*$	$145,0 \pm 3,9^*$	$5,4 \pm 0,6^*$
L-NAME(25 мг/кг)+ламотриджин 8,5 мг\кг	$201,2 \pm 12,7$	$146,4 \pm 8,6$	$1,9 \pm 0,2^{**}$
L-NAME(25 мг/кг)+вальпроат натрия 30 мг\кг	$190,6 \pm 7,1$	$145,1 \pm 4,4$	$2,4 \pm 0,3^{**}$

* - $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных; ** - $p < 0,05$ в сравнении с

группой L-NAME

Таблица 2

Влияние ламотриджина и вальпроата натрия на показатели левожелудочкового давления при проведении нагрузочных проб объемом и адреналином на фоне моделирования дефицита оксида азота введением L-нитро-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг внутривенно (в мм рт. ст., $M \pm m$, $n=10$).

Группы животных	Исход	Нагрузка объемом	Нагрузка адреналином
Интактные	125,3±12,0	147,0±11,8	217,9±8,9
L-NAME	154,7±7,4*	214,7±6,7*	249,9±4,7*
L-NAME+ ламотриджин	116,4±10,7**	160,1±13,3**	215,5±9,9**
L-NAME+ вальпроат натрия	120,1±14,2**	142,9±15,3**	202,0±12,9**

Примечание: 1) данные ЛЖД в пробах на нагрузку объемом и адренореактивность представлены в абсолютных значениях; 2)* - при $p < 0,05$ в сравнении с интактной группой; 3) ** - при $p < 0,05$ в сравнении с группой - L-NAME-дефицита NO

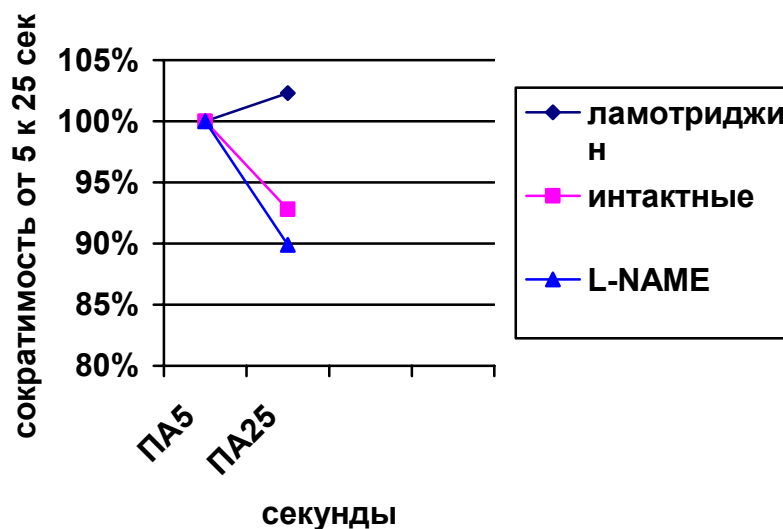


Рис. 1. Миокардиальный резерв от 5 к 25 секунде нагрузки сопротивлением (ламотриджин)

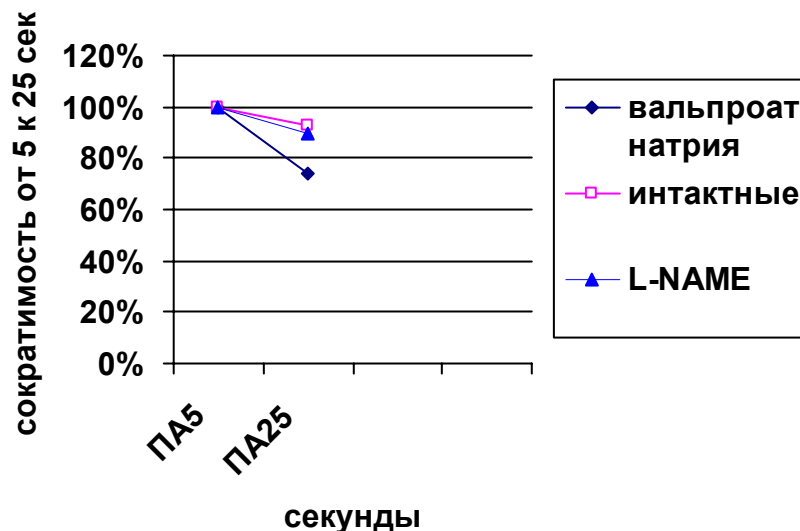


Рис. 2. *Миокардиальный резерв от 5 к 25 секунде нагрузки сопротивлением (вальпроат натрия)*

Примечание: данные в пробе на нагрузку сопротивлением по оси ординат (ПА-пережатие дуги восходящей аорты) представлены в процентах от 5 секунды (100%) к 25 секунде пережатия

Выводы:

1. Коэффициент эндотелиальной дисфункции является наиболее информативным показателем, отражающим нарушение обмена оксида азота в условиях его экспериментального дефицита..
2. Ламотриджин предотвращает развитие системной эндотелиальной дисфункции в эксперименте и обладает эндотелио - и кардиопротективными свойствами, выражающимися в снижении показателя КЭД, улучшении показателей сократимости при проведении нагрузочных проб.
3. Вальпроат натрия обладает эндотелиопротективными свойствами, снижая показатель КЭД в эксперименте, но его кардиопротективные свойства сомнительны из-за выраженного отрицательного инотропного эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова Е.И. Основы нейрофармакологии: учеб. пособие для студентов вузов / Е.И. Белова. - М.:Аспект Пресс, 2006.-176 с.
2. Ещенко Н.Д. Биохимия нервных и психических болезней. Избранные разделы: учеб. пособие / Н.Д. Ещенко.- СПб.: Изд-во СПб. Ун-та, 2004.- 200 с.
3. Завгородняя А.Н. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии/ А.Н. Завгородняя, В.А. Малахов // Укр. мед. часопис.- 2006.- №2.- С.32-39.
4. Максимович Н.Е. Роль различных изоформ по-синтаз в повреждении эндотелия и формировании его дисфункции при ишемии головного мозга у крыс / Н.Е. Максимович // Белорусский мед. журн. - 2004. - № 3. - С. 65 - 68.

5.Пашин Е.Н. Кардиопротективное действие эмоксипина на модели гипоксия-реоксигенация / Е.Н. Пашин // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины и фармации: материалы 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. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М.В. Покровский [и др.] // Кубанский науч. – мед. вестн. (Краснодар).- 2006.- №10.- С.72-77.

8.. Anderson T.J. [et al.] // Am. J. Cardiol. -1995. - Vol.75, №6. - P. 718-748.

9 Henry T. The history of valproates in clinical neuroscience // Psychopharmacology bulletin.– 2003.– Vol.37(Suppl. 2).- P.5-16.

10.Sardo P. Modulatory effects of nitric oxide-activ drugs on the anticonvulsant activity of lamotrigine in an experimental model of partial complex epilepsy in the rat / P. Sardo, G.Ferraro // J BMC Neuroscience.– 2007.– Vol.8.- P.47.

THE RESEARCH OF ENDOTHELIO- AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF LAMOTRIGINE IN EXPERIMENTAL ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

E.V. Luchkina, I.N. Ershov, M.V. Pokrovskiy, T.G. Pokrovskaya

In laboratory animals in nitric oxide deficiency modelling introduction of NO-synthase non-selective inhibitor of L-NAME endothelio- and cardio tropical effects of lamotrigine and valproic acid investigated. Coefficients of endothelial dysfunction, myocardial loading tests are used. Endothelio- and cardioprotective effects of lamotrigine and endothelioprotective effects of valproic acid are revealed.

