

количеством 2,4-бис(триметилсилилокси)-пиримидина (**4**) в условиях, которые нами были ранее описаны [1]. При этом, согласно данным тонкослойной хроматографии, образовывались исключительно N¹-замещенные продукты. Целевые 1-(3-феноксипензил)урацилы (**5—7**) были получены с выходами 69—78 %.

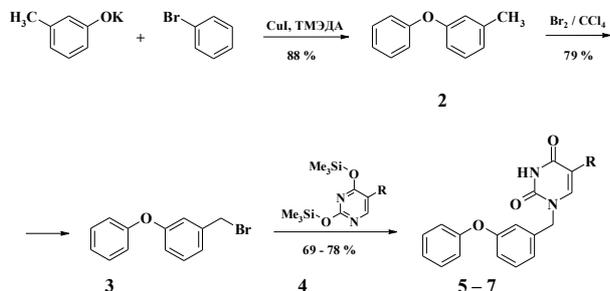


Рис. 2. R = H, Br, NHPh

Чистота полученных соединений (**5—7**) определялась методом тонкослойной хроматографии, строение — ПМР-спектроскопией, физико-химические свойства представлены в табл.

Свойства синтезированных соединений

Соед.	R	Выход, %	R _f (система)*	Температура плавления, °C
5	H	78	0,62	177—179
6	Br	73	0,78	183—185
7	NHPh	69	0,44	192—194

* Элюент этилацетат

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами синтезированы 3 новых ранее не описанных в литературе производных урацила, содержащих в положении 1 3-феноксипензильный фрагмент, изучены их спектральные и физико-химические свойства. Соединения этого ряда представляют интерес в плане поиска новых высокоэффективных противовирусных агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков М. С., Озеров А. А. // Химия гетероцикл. соед. — 2005. — № 6. — С. 887—892.
2. 2008 Report on the global AIDS epidemic.
3. Balzarini J. // Curr. Top. Med. Chem. — 2004. — Vol. 32. — P. 921—944.
4. Buchwald S., Mauger C., Mignani G., Scholz U. // Adv. Synth. Catal. — 2006. — Vol. 348. — P. 23—39.
5. Fox Z., Phillips A., Cohen C., et al. // AIDS. — 2008. — Vol. 22. — P. 2279—2289.
6. Kunz K., Scholz U., Ganzer D. // Synlett. — 2003. — Vol. 15. — P. 2428—2439.
7. Sweeney Z. K., Acharya S., Briggs A., et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2008. — Vol. 18. — P. 4348—4351.
8. Sweeney Z. K., Harris S. F., Arora N., et al. // J. Med. Chem. — 2008. — Vol. 51. — P. 7449—7458.
9. Tucker T. J., Saggat S., Sisko J. T., et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2008. — Vol. 18. — P. 2959—2966.

И. Н. Тюренок, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс, Е. Г. Доркина*

НИИ фармакологии, ВолГМУ, Пятигорская государственная фармацевтическая академия*

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЕСПЕРИДИНА НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

УДК 615.35:616.379-008.64-085.35

Определено влияние антиоксидантного препарата «Гесперидин» на эндотелий сосудов головного мозга экспериментальных животных с стрептозотацин-индуцированным сахарным диабетом.

Ключевые слова: эндотелий, сахарный диабет, гесперидин.

I. N. Turenkov, A. V. Voronkov, A. A. Slietsans, E. G. Dorkina

EFFECT OF GESPERIDINE ON ENDOTHELIAL FUNCTION OF ANIMALS WITH EXPERIMENTALLY INDUCED DIABETES MELLITUS

The authors determined the effect of gesperidine, an antioxidant drug, on endothelium of brain vessels of experimental animals with streptozotocinin-induced diabetes mellitus.

Key words: endothelium, diabetes mellitus, gesperidine.

Сахарный диабет (СД), как правило, сопровождается патологическими изменениями в сердечно-сосудистой системе, макро- и микроангиопатиями. Одной из основных причин развития со-

судистой патологии на фоне СД является эндотелиальная дисфункция [5].

Дисфункция эндотелия проявляется значительными нарушениями ее паракринной функции:

соотношениями в выработке факторов, влияющих на тонус сосудов, агрегацию и свертываемость крови, гиперплазию гладкомышечных клеток, воспаление сосудистой стенки и многое другое. В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции рассматриваются многие факторы, но наиболее валидными признается оценка синтеза, высвобождения оксида азота, вызванная ацетилхолином, имитацией рабочей гиперимии и т. д.

Исходя из этого, во многих работах анализируется эндотелиопротекторное действие известных кардиологических средств — Б-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов кальциевых каналов, статинов и др. [1, 2]. Актуальным следует считать поиск веществ с эндотелиопротекторным действием. В патогенезе развития эндотелиальной дисфункции значительная роль отводится окислительному стрессу. Исходя из этого, можно предполагать, что антиоксиданты могут обладать эндотелиопротективным действием.

Так имеются данные, свидетельствующие о том, что биофлавоноиды, обладающие антиоксидантным действием, увеличивают активность е-синтазы и продукцию NO. В пользу этого свидетельствуют данные, что полифенолы красного вина, катехины зеленого чая действительно повышают продукцию сосудистого NO, что проявляется в усилении вазодилатации, а также торможении агрегации и адгезии тромбоцитов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния биофлавоноида — гесперидина — в сравнении с сулодексидом (препаратом с установленным эндотелиопротективным действием [6]) на дисфункцию эндотелия, вызванную стрептозотацин-индуцированным СД.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Сахарный диабет моделировался однократным внутривенным введением животным стрептозотацина (Sigma, США) в дозе 45 мг/кг, было использовано 48 крыс, разделенных на 4 группы по 12 животных в каждой. Все тест-системы вводили внутривенно: ацетилхолин (Acros organics, США) в дозе 0,01 мг/кг, нитро-L-аргинин (Acros organics, США) в дозе 10 мг/кг, L-аргинин (Acros organics, США) вводился в дозе 300 мг/кг, нитроглицерин (МТХ, Москва) в дозе 0,007 мг/кг. Коррекцию эндотелиальной дисфункции проводили путем введения *per os* животным с экспериментальной патологией сулодексида (Весел Дуэ Ф) 30 ЕВЛ (единицы высвобождения липопротеинлипазы) на кг и гесперидина в дозе 30 мг/кг.

Во всех экспериментах регистрация кровотока осуществлялась на предварительно наркотизированных небуталом (40мг/кг) крысах в проекции среднемозговой артерии с помощью ультразвукового доплерографа, датчика «УЗОП-010-01» с рабочей частотой 25МГц и рабочей компьютер-

ной программы ММ-Д-К-Minimax Doppler v.1.7. (Санкт-Петербург, Россия).

При изучении времени тромбообразования в общей сонной артерии при аппликации на ее стенку 50 % хлорида железа [7] регистрировался кровоток с помощью указанного ультразвукового доплерографа до полного прекращения тока крови.

Через 3 недели после введения животным сулодексида и гесперидина осуществлялось тестирование эндотелиальной функции с помощью вышеуказанных методических приемов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходная скорость церебрального кровотока у группы интактных крыс составила ($21,95 \pm 0,58$) у. е., введение ацетилхолина (стимулятора синтеза эндогенного оксида азота) вызывало достоверное ($P < 0,05$) по отношению к исходным данным повышение скорости кровотока на 33,33 % от исходного уровня. При внутривенном введении L-аргинина достоверно значимого увеличения кровотока не наблюдалось, что соответствует литературным данным и теории «L-аргининового парадокса» [4] и может свидетельствовать о том, что нарушений эндотелиальной функции нет. Введение нитроглицерина приводит к увеличению скорости кровотока в проекции среднемозговой артерии на 47,61 %, что было больше, чем на фоне введения ацетилхолина. Стабильное увеличение скорости мозгового кровотока на фоне модификации синтеза эндогенного нитрооксида при введении нитроглицерина объясняется тем, что нитроглицерин является независимым донатором NO и действует прямо на эффекторные клетки. При введении нитро-L-аргинина наблюдалось снижение скорости кровотока в проекции среднемозговой артерии на 25,72 % от исходного уровня (рис. 1).

Исходная скорость кровотока в теменной области у крыс со стрептозотацин-индуцированным СД составила ($17,00 \pm 0,27$) у. е. Ацетилхолин как стимулятор синтеза эндогенного оксида азота вызывал достоверное ($P < 0,05$) повышение скорости кровотока на 17,14 % от исходного уровня, что было значительно ниже прироста скорости церебрального кровотока в ответ на введение ацетилхолина у животных без гормональной патологии. Введение L-аргинина усиливало церебральный кровоток на 43,57 %. Полученные результаты позволяют предполагать, что в усилении кровотока участвует поступающий экзогенный донатор NO, конкурирующий с АДМА, что также свидетельствует в пользу теории «L-аргининового парадокса» и позволяет предполагать нарушение синтеза эндогенного оксида азота и, следовательно, развитие эндотелиальной дисфункции на фоне СД. На введение нитроглицерина, как и у интактных животных, отмечается увеличение кровотока, не зависящее от силы эндотелиальных нарушений, на 50,07 %. После введения нитро-L-аргинина отмечалось падение кровотока в теменной области на 8,52 % (рис. 1).

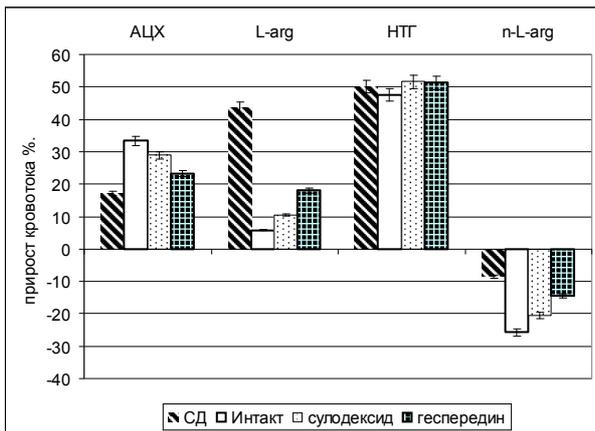


Рис. 1. Изменения церебрального кровотока (прирост или падение в %) у животных с СД при модификации синтеза и выделения эндогенного оксида азота и коррекции эндотелиальной дисфункции сулодексидом и гесперидином:

АЦХ — введение ацетилхолина; НТГ — введение нитроглицерина; n-L-arg — введение нитро-L-аргинина; L-arg — введение L-аргинина; СД — животные с стрептозотацированным сахарным диабетом, Интакт — интактные крысы, сулодексид — группа животных, получавших сулодексид, гесперидин — группа животных, получавших гесперидин

У животных, которым в качестве эндотелиопротектора вводился сулодексид, изменения прироста кровотока в ответ на введение ацетилхолина, L-аргинина, нитроглицерина и нитро-L-аргинина лишь незначительно отличались от интактных животных. Такие результаты позволяют говорить о высокой эндотелиопротективной активности сулодексида.

У животных, получавших гесперидин, ацетилхолин, как стимулятор синтеза эндогенного оксида азота вызывал достоверное ($P < 0,05$) повышение кровотока на 23 % от исходного уровня. Введение L-аргинина усиливало церебральный кровоток на 17,99 %, что было выше, чем у группы интактных животных и крыс, получавших сулодексид. После введения нитро-L-аргинина отмечалось падение кровотока в теменной области на 14,42 %. На введение нитроглицерина у данной группы животных отмечается увеличение кровотока на 52,22 % (рис.1).

У животных со стрептозотацин-индуцированным СД (рис. 2), значительно снижается антитромбогенная функция эндотелия, о чем говорит ускоренное формирование тромба [3], спровоцированное аппликацией 50 % хлорида железа. В группе интактных животных образование тромба происходило к 21-й минуте, причем снижение скорости кровотока (показателя образования тромба) происходило поэтапно (каскадно), то есть по всей видимости на определенном этапе образования тромба «включаются» компенсаторные реакции на образование тромба, вследствие чего процесс тормозится и падение кровотока временно приостанавливается.

Результаты исследования у животных, получавших сулодексид, демонстрируют более медленное образование тромба, в среднем в два раза, чем у крыс с экспериментальной патологией, поэтапный характер снижения кровотока был близок к группе интактных крыс. У животных, получавших гесперидин процесс, образования тромба проходил медленнее, чем у животных с СД, но быстрее, чем в группах интактных животных и получавших сулодексид. Характер снижения кровотока носил более линейный характер. Полученные в ходе работы данные дают возможность говорить об антитромбогенной активности гесперидина в меньшей степени, чем сулодексида в условиях патологии, вызванной СД.

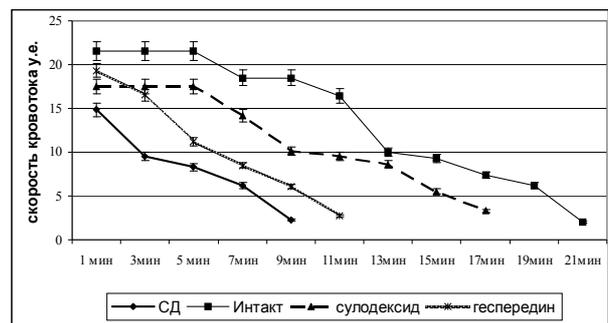


Рис. 2. Влияние СД на скорость образования тромба в сонных артериях крыс при фармакологической коррекции сулодексидом и гесперидином: СД — животные с стрептозотацированным сахарным диабетом, Интакт — интактные крысы, сулодексид — группа животных, получавших сулодексид; гесперидин — группа животных, получавших гесперидин

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отчетливой эндотелиопротективной активности гесперидина, хотя и уступающей сулодексиду. Можно считать целесообразным дальнейшее изучение эндотелиопротективного действия и других флавоноидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алеева Г. Н. и др. // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 6. — С. 377—380.
2. Аметов А.С. и др. // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15, № 11. — С. 922—925.
3. Баркаган З.С. и др. // Клинич. фармакология и терапия. — 2005. — № 3. — С. 51—53.
4. Воронков А. В., Робертус А. И., Тюренков И. Н. // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2008. — Т. 7, № 3 (27). — С. 54—57.
5. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. — СПб.: СПбГМУ, 2003. — С. 4—38
6. Шустов С. Б., Астамирова Х. С. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция — СПб.: СПбГМУ, 2003. — С. 108—114