

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СИЛДЕНАФИЛА И ТАДАЛАФИЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ L-NAME-ИНДУЦИРОВАННОГО ДЕФИЦИТА ОКСИДА АЗОТА

¹Кафедра фармакологии, лаборатория кардиофармакологии НИИ ЭМ,
Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3;
ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Росздрава».
E-mail: mpokrovsky@yandex.ru

Для исследования участия в реакции улучшения эндотелиальной функции использовали ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. Показали, что применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в ходе экспериментального моделирования L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота приводит к снижению коэффициента эндотелиальной дисфункции, отражающего соотношение расчётных показателей эндотелийнезависимой к эндотелийзависимой вазодилатации. Анализ реактивности сосудистого русла выявил большее увеличение вклада эндотелийзависимой вазодилатации при использовании тадалафила.

Ключевые слова: L-NAME, эндотелиальная дисфункция, силденафил, тадалафил.

T. G. POKROVSKAJA¹, T. N. CHULJUKOVA¹, M. V. POKROVSKI¹

ENDOTHELIOPROTECTIVE EFFECTS OF SILDENAFIL AND TADALAFIL AT EXPERIMENTAL MODEL OF THE L-NAME-INDUCED DEFICIENCY OF NITRIC OXIDE

¹Department of pharmacology, cardiopharmacology laboratory of scientific research institute EM,
Russia, 305041, Kursk, st. K. Marks, 3;
Kursk state medical university,
Russia, 305041, Kursk. E-mail: mpokrovsky@yandex.ru

For research of participation in reaction of enriching of endothelial function used of the phosphodiesterase type 5 inhibitors. Have shown, that application of the phosphodiesterase type 5 inhibitors during experimental model of the L-NAME-induced deficiency of nitric oxide result to depression of the endothelial dysfunction coefficient, reflecting an interrelation of settlement indexes endotheliumnondependent to endotheliumdependent vasodilatation. Analysis of reactance of a vascular bed has taped larger augmentation of the contribution endotheliumdependent vasodilatation at use of tadalafil.

Key words: L-NAME, endothelial dysfunction, sildenafil, tadalafil.

В течение двух последних десятилетий стало очевидно, что эндотелий не просто является инертным одноклеточным покровом, выстилающим внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, а в действительности играет важную роль в регуляции функции сосудов [3]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) рассматривается в качестве раннего признака атеросклероза, предшествующего ангиографическим и ультразвуковым доказательствам наличия атеросклеротических бляшек. Многие традиционные факторы коронарного риска, определяющие предрасположенность человека к развитию атеросклероза (например, гиперхолестеринемия, гипертензия, курение, диабет), также связаны с эндотелиальной дисфункцией [1, 15].

Силденафил и тадалафил являются селективными конкурентными ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ 5), которые, препятствуя разрушению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), усиливают сосудорасширяющий эффект оксида азота (NO) [2, 5, 13]. Последнее десятилетие ознаменовалось интенсивным изучением ИФДЭ 5 (изначально использовались как лекарство для лечения эректильной дисфункции) в пульмонологии, кардиологии, гастроэнтерологии, гинекологии и других смежных специальностях [8, 16, 19].

Возможность ИФДЭ 5-го типа влиять на эндотелий сосудов показана в ряде экспериментальных и плацебо-контролируемых исследований у больных сахарным диабетом и добровольцах [10–12, 20]. Экспериментальное исследование на крысах показало, что чувствительность к эндотелию больше всего у силденафила (45 раз), тадалафила (21 раз) [20]. Об улучшении эндотелиальной функции плечевой артерии через 1 час после приема 20 мг варденафила у 30 здоровых пациентов и 130 больных с различными проявлениями эректильной дисфункции сообщают и российские авторы [17].

Вместе с тем британские ученые [18] в ходе пилотного перекрестного исследования, в котором участвовали 16 пациентов-мужчин с ИБС и 8 здоровых мужчин в качестве контроля, усомнились в возможностях силденафила полностью изменить обобщенную сосудистую дисфункцию больных с ишемической болезнью сердца, на основании того, что силденафил, по их данным, увеличивал эндотелийнезависимую вазодилатацию в ответ на интрабронхиальное введение нитропруссид натрия ($p < 0,05$), но никак не влиял на эндотелийзависимую вазодилатацию при приеме ацетилхолина или верапамила.

Силденафил является более короткодействующим препаратом, менее селективным и менее безопасным,

Динамика показателей АД и ЧСС при моделировании дефицита оксида азота и коррекции эндотелиальной дисфункции силденафилом и тадалафилом

Группы животных	Функциональные пробы	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд. в мин
Интактные	Исходные	137,7±3,7	101,9±4,3	390,0±9,0
	ЭЗВ с АХ	84,3±4,5	38,7±2,8	389,0±14,0
	ЭНЗВ с НП	83,0±3,7	42,1±4,4	415,0±10,0
L-NAME (25 мг/кг)	Исходные	190,3±6,7*	145,0±3,9*	428,0±11
	ЭЗВ с АХ	110,6±5,2*	82,8±6,6*	426,0±14,0
	ЭНЗВ с НП	88,7±4,7	50,8±4,2	426,0±13,0
L-NAME (25 мг/кг) + силденафил (2,2 мг/кг)	Исходные	179,8±9,8	131,6±6,9	389,0±9,2
	ЭЗВ с АХ	76,1±6,1**	53,4±5,5**	380,0±10,0
	ЭНЗВ с НП	66,0±7,3**	43,5±5,7**	405,3±11,1
L-NAME (25 мг/кг) + тадалафил (0,9 мг/кг)	Исходные	208,7±10,2	155,0±9,6	398,0±10,0**
	ЭЗВ с АХ	99,8±6,5**	61,9±5,5**	373,0±7,7**
	ЭНЗВ с НП	96,8±9,3	55,9±5,4	400,0±11,0

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных,

** – $p < 0,05$ в сравнении с группой L- NAME.

чем тадалафил, относящийся также к селективным ИФДЭ 5, но с большей продолжительностью действия. Поэтому целью настоящего исследования являлось изучение сравнительной оценки коррекции эндотелиальной дисфункции при повреждении в системе L-аргинин/NO, которое связано с недостаточностью эндотелиальной NO-синтазы, с помощью силденафила и тадалафила.

Методы исследования

Опыты проводились на белых крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г. Неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргининметилэтер (L-NAME) вводился внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут. На 8-й день от начала эксперимента под наркозом (этаминал-натрия 50 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД) во время проведения сосудистых проб, болюсное введение фармакологических агентов осуществлялось в правую бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС) – измерялись непрерывно посредством датчика P23ID «Gould» (США) и компьютерной программы «Bioshell». Проводились следующие функциональные сосудистые пробы: эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВ) – внутривенное введение ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг, эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНЗВ) – внутривенное введение нитропруссид-натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг. Исследуемые группы животных ($n=10$): I – интактные; II – с введением L-NAME; III – с введением на фоне L-NAME силденафила (2,2 мг/кг внутривенно) однократно в сутки; IV – с введением на фоне L-NAME тадалафила (0,9 мг/кг внутривенно) однократно в сутки. При статистической обработке данных рассчитывали среднее значение, величину стандартного отклонения. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Одновременное введение L-NAME и тадалафила не приводило к снижению показателей артериальной гипертензии, вызванной введением L-NAME, в то время как в группе с введением силденафила отмечалось определенное гипотензивное действие (табл. 1).

При проведении функциональных сосудистых проб для оценки фармакологической коррекции L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота нами использован коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД), предложенный в нашей лаборатории, отражающий соотношения расчетных показателей ЭНЗВ и ЭЗВ [4]. В группе с введением L-NAME КЭД составил $5,4 \pm 0,6$ усл. ед., а в группе интактных животных – $1,1 \pm 0,1$ усл. ед., следовательно, чем ближе получаемые значения КЭД в опытных группах, тем выше степень коррекции моделируемой ЭД.

Так, в группе, где на фоне введения ингибитора NO-синтазы L-NAME вводился силденафил, это отношение соответствовало значению $2,3 \pm 0,2$, в группе с введением тадалафила – $1,9 \pm 0,3$ (табл. 2), статистически не отличаясь друг от друга. Следует отметить преимущественное увеличение эндотелийзависимой составляющей в группе с введением тадалафила в сравнении с группой силденафила в данном соотношении.

Таким образом, полученные результаты позволяют констатировать коррекцию эндотелиальной дисфункции силденафилом и тадалафилом, возникающую при L-NAME-индуцированном дефиците оксида азота.

Обсуждение

У лабораторных животных при моделировании эндотелиальной дисфункции введением ингибитора NO-синтазы L-NAME выявлены эндотелиопротективные эффекты силденафила и тадалафила. Это положение подтверждается обобщающими расчетными показателями функциональных проб на сосудистую реактивность.

**Показатели, отражающие коррекцию эндотелиальной дисфункции
на фоне введения L-NAME силденафилом и тадалафилом**

Группы животных	Функциональные сосудистые пробы	Прирост падения сосудистой реакции по СрАД (мм рт. ст.)	Время сосудистой реакции (сек.)	Площадь сосудистой реакции (мм рт. ст. · сек.)	Отношение площадей сосудистой реакции АХ к НП (КЭД) (усл. ед.)
Интактные	АХ	59,9±2,9	42,2±0,8	1268,0±74,8	1,1±0,1
	НП	61,0±3,0	45,1±1,0	1375,3±93,7	
L-NAME (25 мг/кг)	АХ	68,0±4,1*	20,0±1,4*	695,3±87,6*	5,4±0,6*
	НП	98,0±2,0*	67,4±1,4*	3322,7±116,7*	
L-NAME (25 мг/кг) + силденафил (2,2 г/кг)	АХ	86,8±3,2**	58,0±6,5**	2508,2±277,4**	2,3±0,2**
	НП	95,7±5,2	114,1±9,8**	5493,7±587,0**	
L-NAME (25 мг/кг) + тадалафил (0,9 мг/кг)	АХ	98,4±5,6**	44,4±5,1**	2123,8±213,8**	1,9±0,3**
	НП	102,6±6,3	69,1±4,5	3536,9±305,9	

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных,
** – $p < 0,05$ в сравнении с группой L- NAME.

Механизм уменьшения проявления эндотелиальной дисфункции при использовании препаратов данной группы, по данным литературы [10], связывают с открытием КАТР-каналов [11]. В недавних работах показано, что силденафил запускает каскад, который активирует протеинкиназу С, генерирует NO и аккумулирует циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) в кардиомиоците через индуцибельную и эндотелиальную NO-синтазы, приводя к кардиопротекции через открытие митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов (mitoКАТР) [9, 14]. Следует отметить, что открытие mitoКАТР-каналов частично компенсирует мембранный потенциал, который позволяет дополнительно закачивать в цитоплазму протоны, чтобы сформировать H^+ электрохимический градиент, обеспечивающий синтез АТФ и транспорт Ca^{2+} через мембрану клетки.

Преимущественное увеличение эндотелиальной составляющей в группе с введением тадалафила в сравнении с группой силденафила при расчёте показателя коэффициента эндотелиальной дисфункции, по-видимому, обусловлено большей селективностью и продолжительностью действия данного препарата.

Природа создала универсальный фосфодиэстеразный механизм взаимосвязей биохимических процессов, обеспечивающих жизнедеятельность клетки и организма в целом. Свидетельством тому стали открытия последних десятилетий, показавшие возможность применения ингибиторов ФДЭ 5-го типа при различных заболеваниях и патологических состояниях. Важность дальнейшего изучения данного механизма подтверждает тот факт, что запланирован и начат целый ряд рандомизированных исследований по применению силденафила в клинической практике, не связанной с эректильной дисфункцией. Последующий их анализ покажет, насколько этот механизм универсален [7].

Особенный интерес представляет дальнейшее исследование комбинированной терапии других эндотелиотропных препаратов и ИФДЭ 5 для коррекции эндотелиальной дисфункции, так как аддитивный эффект фармакологического воздействия на эндотелий соответствует основному принципу современной медикаментозной терапии: комплексное воздействие на различные звенья патогенеза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б., Намсараев Ж. Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции // Фарматека. – 2000. – № 6. – С. 62–72.
2. Верткин А. Л. Клиническая фармакология ингибиторов ФДЭ 5: сравнительный анализ. <http://www.intensive.ru/php/content.php?group=2&id=963>.
3. Гомазков О. А. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов // Успехи физиол. наук. – 2000. – Т. 31. – № 4. – С. 48–62.
4. Покровский М. В., Кочкаров В. И., Покровская Т. Г. и др. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте // Кубанский научный медицинский вестник. – Краснодар, 2006. – № 10. – С. 72–77.
5. Ballard A. S., Gingell C. J., Tang K. et al. Effects of sildenafil citrate on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic phosphodiesterase isozyme // J. Urol. – 1998. – V. 159. – P. 164–171.
6. Barbato J. E., Tzeng E. Nitric oxide and arterial disease // J. Vasc. Surg. – 2004. – V. 40. – P. 187–193.
7. Beyer S., Speich R., Fischler M. et al. Long-term experience with oral or inhaled vasodilator combination therapy in patients with pulmonary hypertension // Swiss. Med. Wkly. – 2005. – V. 135. – P. 114–118.
8. Chua R., Keogh A., Miyashita M. Novel use of sildenafil in the treatment of portopulmonary hypertension // J. Heart Lung Transplant. – 2005. – V. 24. – № 4. – P. 498–500.

9. Das S., Maulik N., Das D. K. et al. Cardioprotection with sildenafil, a selective inhibitor of cyclic 3',5'-monophosphate-specific phosphodiesterase 5 // *Drugs Exp. Clin. Res.* – 2002. – V. 28. – P. 213–219.

10. Desouza C., Akers D., Parulkar A. et al. Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow mediated dilatation in type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2002. – V. 25. – № 8. – P. 336–339.

11. Gori T., Sicuro S., Dragoni S. et al. Sildenafil Prevents Endothelial Dysfunction Induced by Ischemia and Reperfusion via Opening of Adenosine Triphosphate-Sensitive Potassium Channels // *A Human In Vivo Study Circulation.* – 2005. – V. 111. – P. 742–746.

12. Gross G. J. Sildenafil and Endothelial Dysfunction in Humans // *Circulation.* – 2005. – V. 111. – P. 721–723.

13. Jeremy J. Y., Ballard S. A., Naylor A. M. et al. Effects of sildenafil, a type-5 cGMP phosphodiesterase inhibitor, and papaverine on cyclic GMP and cyclic AMP levels in the rabbit corpus cavernosum in vitro // *Br. J. Urol.* – 1997. – V. 79. – P. 958–963.

14. Kukreja R. C., Ockaili R., Salloum F. et al. Cardioprotection with phosphodiesterase-5 inhibition—a novel preconditioning strategy // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2004. – V. 36. – № 2. – P. 165–173.

15. Landmesser U., Homig B., Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? // *Circulation.* – 2004. – V. 109. – № 1. – P. 27–33.

16. Lee A. J., Chiao T. B., Tsang M. P. Sildenafil for Pulmonary Hypertension // *Ann. Pharmacother.* – 2005. – V. 39. – № 5. – P. 869–884.

17. Mazo E., Gamidov S., Iremashvili V. The effect of vardenafil on endothelial function of brachial and cavernous arteries // *Int. J. Impot. Res.* – 2006. – V. 16. – P. 164–168.

18. Robinson S. D., Ludlam C. A., Boon N. A., Newby D. E. Phosphodiesterase type 5 inhibition does not reverse endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease // *Heart.* – 2006. – V. 92. – № 2. – P. 170–176.

19. Rosengarten B., Schermuly R. T., Voswinckel R. et al. Sildenafil improves dynamic vascular function in the brain: studies in patients with pulmonary hypertension // *Cerebrovasc. Dis.* – 2006. – V. 21. – № 3. – P. 194–200.

20. Teixeira C. E., Priviero F. B., Webb R. C. Differential effects of the phosphodiesterase type 5 inhibitors sildenafil, vardenafil, and tadalafil in rat aorta // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. – V. 316. – № 2. – P. 654–661.

Поступила 09.04.2009

В. А. ПОРОДЕНКО¹, И. В. ЕРШОВА²

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОВТОРНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ И ТРАВМЫ, ПОЛУЧЕННОЙ В СОСТОЯНИИ АЛКОГОЛЬНОГО ОПЬЯНЕНИЯ

¹*Кафедра судебной медицины Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.*

E-mail: porodenko@ksma.ru, тел. раб.: 8 (861) 262-05-43, 8 (861) 262-20-50;

²*Адыгейское республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы,
385017, Республика Адыгея, г. Майкоп, ул. 2-я Короткая, 8*

Проблема дифференциальной диагностики легких форм черепно-мозговой травмы (ЧМТ) очень важна, так как существенно влияет на степень тяжести причиненного вреда здоровью. Проанализированы экспертные ошибки, допускаемые при оценке степени тяжести вреда здоровью. Выявлены основные причины назначения повторных судебно-медицинских экспертиз при легких формах ЧМТ за период 1999–2003 гг. Результаты исследования рекомендуются для практического использования при экспертной судебно-медицинской оценке вреда здоровью в случаях повторных ЧМТ и травм, полученных на фоне алкогольной интоксикации.

Ключевые слова: легкая черепно-мозговая травма, алкогольная интоксикация, судебно-медицинская экспертиза, вред здоровью.

V. A. PORODENKO¹, I. V. ERSHOVA²

FORENSIC-MEDICAL DIAGNOSTICS REPEATED CRANIAL-BRAIN TRAUMA AND TRAUMA AT THE CONDITION ALCOGOL INTOXICATION

¹*Department of legal medicine Kuban State medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, St. Sedin, 4.*

E-mail: porodenko@ksma.ru, tel. 8 (861) 262-05-43, 8 (861) 262-20-50;

²*Republican office forensic medical examination,
385017, Adyghe Republic, Maikop, St. 2 Korotkaya, 8*

The problem of the differential diagnostics of the light forms cranial-brain trauma (CHMT) very important, so greatly influences upon degree of gravity of the caused helth. Will analysed expert mistakes, allowed at estimation degree to gravity of the helth. The main reasons of the purpose repeated judicial-medical expert operations will revealed under light forms CHMT for period 1999–2003. Results of the study are recommended for practical use under expert judicial-medical estimation of the harm здоровью in events repeated CHMT and traumas got on background alcohol intoxication.

Key words: light cranial-brain trauma, alcohol intoxication, forensic-medical expert operation, harm helth.