

Л. И. Кучеренко^{1, 2}, И. Ф. Беленичев¹,
И. А. Мазур^{1, 2}, О. В. Хромылева¹

Исследование кардио- и эндотелиопротекторного действия нового комбинированного лекарственного препарата на основе L-аргинина и тиотриазолина

¹Запорожский государственный медицинский университет
²НПО «Фарматрон», г. Запорожье

Ключевые слова: L-аргинин, тиотриазолин, инфаркт миокарда

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают второе место в структуре инвалидизации и смертности населения промышленно развитых стран [1]. Несмотря на достигнутые успехи в области медикаментозной кардиопротекции смертность от заболеваний сердца остается высокой. Поэтому разработка средств лечения патологий сердечно-сосудистой системы является актуальной задачей современной медицины [1, 2]. В последнее время активно обсуждается вопрос о роли оксида азота, а также веществ, связанных с его обменом, в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Особый интерес представляет метаболический прекурсор NO – L-аргинин, который, увеличивая его концентрацию в тканях, вызывает расширение сосудов и может оказывать противоишемическое и кардиопротективное действие [3, 4]. Несомненный интерес представляет поиск возможностей усиления протекторных свойств L-аргинина за счет комбинирования с веществами, способными улучшить энергообеспечение ишемизированного миокарда и повысить биодоступность образуемого из L-аргинина NO. К таким веществам относят тиотриазолин, который обладает свойствами оказывать протективное действие в отношении транспорта NO за счет сохранения восстановленных тиолов [5]. Для стабилизации NO и его последующей транспортировки существуют такие механизмы, как образование с тиосодержащими

низкомолекулярными соединениями (глутатионом, цистеином, метионином) устойчивых S-нитрозольных комплексов. Подобный механизм стабилизации NO выявлен и у тиотриазолина, он может лежать в основе взаимопотенцирующего действия тиотриазолина и L-аргинина, направленного на восстановление NO-зависимых механизмов физиологической регуляции работы сердца, функции эндотелия, а также на уменьшение ишемического повреждения органов и тканей [5, 6]. Исходя из вышеперечисленного, перспективным является создание нового комбинированного лекарственного препарата, в состав которого входят L-аргинин и тиотриазолин [7]. Данные исследования являются продолжением комплексной научной программы «Целенаправленный поиск биологически активных веществ в ряду азагетероциклов и создание оригинальных лекарственных средств и фиксированных комбинаций лекарственных препаратов», реализуемой сотрудниками НПО «Фарматрон» и специалистами кафедр фармацевтической химии, фармакологии и медицинской рецептуры ЗГМУ, которые осуществляются под руководством профессора И. А. Мазура [8]. Для этого были изучены различные комбинации L-аргинина с тиотриазолином – 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1 и 7:1 в условиях острой ишемии миокарда и была выявлена оптимальная комбинация L-аргинина с тиотриазолином – 4:1, получившая название «Аргитрил» [7].

Цель исследования – изучение кардио- и эндотелиопротекторного действия потенциального комбинированного

препарата L-аргинина с тиотриазолином (4:1) (Аргитрил) по сравнению с Тивортином (4,2 % раствор) на модели питуитрин-изадринового инфаркта миокарда (ИМ) у крыс.

Материалы и методы. Исследования проведены в соответствии с «Методическими рекомендациями по представительным документам на лекарственные средства в Фармакологический центр МЗ Украины». Исследования на экспериментальных животных были проведены согласно «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях».

Опыты выполнены на белых беспородных крысах массой 170–180 г, полученных из питомника ЧП «Биомодельсервис». Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла 14 дней. Экспериментальных животных содержали на стандартном рационе, в обычных условиях вивария [9]. Перед началом исследования животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распределены на группы с помощью метода рандомизации (было отобрано 40 животных).

ИМ моделировали поэтапным введением изадрина и питуитрина по схеме: питуитрин – 0,5 Ед/кг – внутривентриально, через 20 мин изадрин – 100 мг/кг – подкожно, через 6 ч инъекцию изадрина повторяли и через 24 ч вводили оба агента в тех же дозах [9, 10]. Эта модель воспроизводит мелкоочаговый ИМ. В работе использовали питуитрин для инъекций производства АВ «Endokrininiai» (Литва) и изадрин производства Sigma-Aldrich (Lot#BCBV9618 (USA)). Животных выводили из эксперимента через 60 мин после последней инъекции изадрина под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг). Кардиопротекторную активность препаратов оценивали по снижению активности кардиоспецифической креатинфосфокиназы (МВ-КФК) – биохимического маркера ишемического повреждения миокарда, а также по улучшению морфофункциональных показателей кардиомиоцитов. Эндотелиопротекторную активность препарата оценивали по морфофункцио-

нальным параметрам эндотелиоцитов сосудов миокарда.

Исследуемые препараты вводили трижды в течение суток (параллельно с моделированием инфаркта) внутривентриально за 30 мин до инъекции питуитрина и изадрина: Аргитрил (L-аргинин + тиотриазолин 4:1) – 200 мг/кг (в пересчете на L-аргинин), референс-препарат – Тивортин – 4,2 % раствор L-аргинина (Юрия-Фарм, Украина) в дозе 200 мг/кг. Животные интактной и контрольной групп получали физиологический раствор по аналогичной схеме в эквивалентных объемах. В каждой экспериментальной группе было по 10 животных.

По окончании эксперимента у животных под тиопенталнатриевым наркозом (40 мг/кг) вскрывали грудную клетку, производили забор крови из брюшной аорты. Активность общей и МВ-КФК в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Prestige 24i, используя наборы фирмы Cormay (№ каталога 4-420, серия 205-8083 для общей КФК и № 1-227, серия 205-1886 для МВ-КФК). Для морфометрических исследований сердца животных извлекали, выделяли верхушечную часть, которую помещали в фиксатор Карнуа на 24 ч [11]. После стандартной процедуры обезвоживания ткани и ее пропитки хлороформом и парафином миокард заливали в парапласт (MkCormick, США). На ротационном микроскопе Microm-325 (Microm Corp., Германия) готовили серийные гистологические срезы толщиной 5 мкм, которые затем депарафинировали в ксилоле, проводили регидратацию в нисходящих концентрациях этанола (100 %, 96 %, 70 %), отмывали в физиологическом растворе. Для специфического выявления РНК гистологические срезы окрашивали 24 ч галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону [11] и заливали в полимерную среду EUKITT (O.Kindler GmbH, Германия) для последующего микроскопирования. Миокард изучали на микроскопе Axioskop (Zeiss, Германия) в проходящем свете. С помощью 8-битной CCD-камеры COHU-4922 (COHU Inc., США) изображение участков миокарда вводили в компьютерную систему анализа изображений VIDAS-386

(Kontron Elektronik, Германия) и оцифровывали по денситометрической шкале с 256 градациями серого цвета. В каждой серии исследованию подвергали около 500 участков из различных частей миокарда. Морфометрический анализ клеточной структуры миокарда осуществляли в автоматическом режиме с помощью макро-программы, разработанной в специализированной среде программирования VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Германия).

Определяли следующие показатели:

- площадь ядер кардиомиоцитов (мкм^2);
- концентрацию РНК в ядрах кардиомиоцитов в единицах оптической плотности ($E_{\text{оп}}$), которые рассчитывали как логарифм отношения оптической плотности ядра клетки к оптической плотности межклеточного вещества;
- концентрацию РНК в цитоплазме кардиомиоцитов в единицах оптической плотности ($E_{\text{оп}}$);
- плотность ядер кардиомиоцитов как показатель количества ядер клеток на 1 мм^2 площади ткани миокарда.

Для изучения морфофункционального состояния эндотелиоцитов капилляров миокарда определяли следующие показатели:

- площадь ядра (мкм^2);
- средний диаметр ядра, а именно, минимальный эллиптический диаметр (т. к. ядро эндотелиальной клетки сосудов в поперечном размере имеет форму сильно вытянутого эллипса) (мкм);
- концентрацию РНК в ядре (единицы оптической плотности, $E_{\text{оп}}$), которую

рассчитывали как логарифм отношения оптической плотности ядра к оптической плотности межклеточного вещества;

- плотность ядер эндотелиоцитов как количество клеток на 1 мм^2 площади среза миокарда.

Результаты исследования рассчитывали с помощью стандартного статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc, №AXXR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Office Excell 2003». Нормальность распределения оценивали по критерию Shapiro-Wilk. Данные представлены в виде среднего значения. Достоверность различий между средними значениями определяли по критерию Стьюдента при нормальном распределении. В случае распределения, отличного от нормального, или анализа порядковых переменных использовали критерий U Mann-Whitney. Для сравнения независимых переменных в более чем двух выборках применяли дисперсионный анализ (ANOVA) при нормальном распределении или критерий Kruskal-Wallis для распределения, отличного от нормального. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия $p < 0,05$ (95 %).

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных биохимических исследований сыворотки крови экспериментальных животных было установлено, что моделирование ИМ приводит к повышению активности общей и кардиоспецифической креатинфосфокиназы (КФК и МВ-КФК), что свидетельствует об ишемическом повреждении миокарда (табл. 1).

Таблица 1

Биохимические маркеры ишемического повреждения миокарда в сыворотке крови

Исследуемый показатель	Группа животных			
	интактные	инфаркт миокарда (контроль)	инфаркт миокарда + Тивортин	инфаркт миокарда + Аргитрил
Активность общей креатинфосфокиназы, МЕ/л	181,1 ± 14,3	604,3 ± 22,2	468,2 ± 21,7*	232,1 ± 18,1* ¹
Активность кардиоспецифической креатинфосфокиназы, МЕ/л	14,30 ± 1,25	66,50 ± 5,15	50,10 ± 4,34*	21,10 ± 1,31* ¹

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: *изменения достоверны по отношению к показателям животных контрольной группы ($p < 0,05$); ¹изменения достоверны по отношению к показателям животных, получавших Тивортин ($p < 0,05$).

Введение животным с ИМ Тивортина и Аргитрила в эквивалентной дозе 200 мг/кг приводило к снижению активности КФК и МВ-КФК в крови, причем в группе животных с Аргитрилом регистрировали в 2 раза менее выраженную гиперферментемия общей КФК и МВ-КФК по сравнению с группой Тивортина. Таким образом, Тивортин и Аргитрил оказывали достоверное кардиопротекторное действие при ИМ.

Ишемическое повреждение миокарда приводило к уменьшению плотности на 23,61 % и площади на 25,83 % ядер кардиомиоцитов, снижению концентрации РНК в цитоплазме кардиомиоцитов на 23,46 % по сравнению с интактными животными (табл. 2). Указанные изменения свидетельствовали об ишемических нарушениях метаболизма кардиомиоцитов, в частности, о нарушении баланса процессов биосинтеза в миокарде, деструкции клеток. Как видно из экспериментальных данных, представленных в таблице 2, применение Аргитрила и Тивортина животным с ИМ оказывало значительный кардиопротекторный эффект, о чем свидетельствовало улучшение морфофункциональных показателей кардиомиоцитов. Так, экспериментальная терапия Аргитрилом и Тивортином приводила к увеличению концентрации РНК в цитоплазме кардиомиоцитов на 27,0 и 9,6 % соответственно по сравнению с нелечеными животными. Вместе с тем, подобное влияние Аргитрила и Тивортина на ишемизированный

миокард сочеталось с увеличением плотности на 17,5 и 4,3 % и площади ядер кардиомиоцитов на 31,2 и 4,4 % соответственно по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о стимуляции процессов транскрипции, о противоишемическом и репаративном свойствах препаратов. Наиболее выраженное кардиопротекторное действие наблюдали в условиях применения Аргитрила.

Результаты, представленные в таблице 3, демонстрируют ишемическое повреждение эндотелия сосудов миокарда, о чем свидетельствует снижение плотности ядер эндотелиоцитов на 44,49 %, площади ядер эндотелиоцитов на 41,73 % и диаметра ядер эндотелиоцитов на 35,4 %, а также снижение содержания РНК на 38 % по сравнению с группой интактных животных. Введение Тивортина и Аргитрила в острый период ИМ оказывало сопоставимый эндотелиопротекторный эффект. Так, в миокарде животных, получавших Тивортин и Аргитрил, наблюдали повышение плотности ядер эндотелиоцитов сосудов на 34,50 и 45,47 %, площади ядер эндотелиоцитов на 19,5 и 20,0 % и диаметра ядер эндотелиоцитов на 20,0 и 28,4 % на фоне увеличения содержания РНК на 8,04 и 45,20 % соответственно по сравнению с группой нелеченных животных. Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что комбинированный препарат тиотриазолина и L-аргинина (Аргитрила) по таким показателям,

Таблица 2

Морфофункциональная характеристика кардиомиоцитов животных с инфарктом миокарда

Исследуемый показатель	Группа животных			
	интактные	инфаркт миокарда (контроль)	инфаркт миокарда + Тивортин	инфаркт миокарда + Аргитрил
Площадь ядер кардиомиоцитов, мкм ²	15,1 ± 0,4	11,20 ± 0,27	11,7 ± 0,2	14,7 ± 0,2* ¹
Плотность ядер на 1 мм ² площади миокарда	8877 ± 320	6781 ± 177	7076 ± 211*	7971 ± 186*
Концентрация РНК в цитоплазме кардиомиоцитов, E _{оп}	0,081 ± 0,002	0,062 ± 0,002	0,068 ± 0,001*	0,079 ± 0,003* ¹

Морфофункциональные характеристики эндотелиоцитов сосудов сердца крыс с инфарктом миокарда

Исследуемый показатель	Группа животных			
	интактные	инфаркт миокарда (контроль)	инфаркт миокарда + Тивортин	инфаркт миокарда + Аргитрил
Плотность ядер эндотелиоцитов на 1 мм ² площади среза миокарда	18477 ± 710	10257 ± 411	13797 ± 288*	14921 ± 211* ¹
Площадь ядер эндотелиоцитов, мкм ²	8,77 ± 0,44	5,11 ± 0,10	6,11 ± 0,20*	6,15 ± 0,40*
Диаметр ядер эндотелиоцитов, мкм	3,87 ± 0,07	2,50 ± 0,05	3,0 ± 0,07*	3,21 ± 0,02*
Концентрация РНК в ядрах, E _{оп}	0,321 ± 0,010	0,199 ± 0,002	0,215 ± 0,002*	0,289 ± 0,002* ¹

как активность общей КФК и МВ-КФК, а также плотность ядер кардиомиоцитов и эндотелиоцитов оказывает достоверно более выраженное кардио- и эндотелиопротекторное действие по сравнению с Тивортином (L-аргинином) на модели ИМ. Наличие более выраженного кардио- и эндотелиопротекторного действия у комбинированного препарата тиотриазолина и L-аргинина по сравнению с L-аргинином можно объяснить следующим. В условиях дефицита тиольных соединений (оксидативный стресс, ишемия, интоксикация, гипертоническая болезнь и т. д.) нарушается транспорт NO, так как он подвергается атаке активных форм кислорода с превращением в цитотоксический продукт – пероксинитрит. Тиотриазолин повышает уровень восстановленных тиолов, в частности глутатиона, посредством активации глутатионредуктазы и прямого восстановления окисленной тиольной группы. Кроме того, тиотриазолин за счет антиоксидантных свойств предотвращает окислительную модификацию NO кислородными радикалами. Тиотриазолин способен выступать в роли транспортной молекулы NO, образуя нитрозотиолы [5, 6]. L-аргинин оказывает прямое стимулирующее действие на активность NO-синтазы и продукцию NO. Поэтому комбинированный препарат тиотриазолина и аргинина обладает уникальными свойствами оказывать протективное действие в отношении

синтеза и транспорта NO, его биодоступности, что приводит к потенцированию таких свойств L-аргинина. Полученные данные являются экспериментальным обоснованием для дальнейших доклинических исследований потенциального препарата «Аргитрил».

Выводы

1. В результате введения животным с питуитрин-изадринным ИМ Тивортина (200 мг/кг) и Аргитрила (L-аргинин + тиотриазолин – 4:1) (200 мг/кг в пересчете на L-аргинин) наблюдали уменьшение ишемического поражения кардиомиоцитов (повышение плотности кардиомиоцитов, увеличение концентрации РНК) по сравнению с группой контроля.
2. Введение животным с экспериментальным ИМ Тивортина и Аргитрила приводило к снижению гиперферментемии общей- и МВ-КФК по сравнению с группой контроля, при этом более выраженный кардиопротекторный эффект демонстрировал Аргитрил.
3. Установлено, что введение Аргитрила и Тивортина животным с ИМ приводит к торможению формирования морфогистологических признаков дисфункции эндотелия (повышение плотности и площади ядер эндотелиоцитов, увеличение в них РНК) по сравнению с группой контроля, при этом Аргитрил проявлял достоверно более выраженный эндотелиопротекторный эффект.

1. Мазур И. А. Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев. – Запорожье, 2007. – 309 с.
2. Метаболические кардиопротекторы / [В. А. Визир, Н. А. Волошин, И. А. Мазур, И. Ф. Беленичев]. – Запорожье, 2006. – 34 с.
3. L-arginine has a cardioprotective effect in an experimental model of hypercholesterolemic rabbits aorta / Shaghayegh Haghighi Javanmard, Mehdi Nematbakhsh, Farzaneh Mahmoodi, Mohamad Reza Mohajeri // Pathophysiology. – 2009. – V. 16 (1). – P. 9–13.
4. Pratima Tripathi. L-arginine administration may be beneficial to patients with myocardial ischemic disorders / Pratima Tripathi, M. K. Misra / Indian J. Biochem Biophys. – 2009. – V. 46 (6). – P. 498–502.
5. Мазур И. А. Тиотриазолин / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман. – Запорожье, Львов : Наутилус, 2005. – 156 с.
6. Тиотриазолін: фармакологічні аспекти та клінічне застосування / І. А. Мазур, Н. А. Волошин, І. С. Чекман [та ін.] // Новини медицини та фармації. – 2005. – 160 с.
7. Патент на винахід 110597 Україна, МПК (2015.01) А61К31/198 (2006.01), А61К9/00. Комбінований лікарський засіб гепатопротекторної, кардіопротекторної, плацентопротективної, токолітичної і NO-міметичної дії / Мазур І. А., Кучеренко Л. І., Беленичев І. Ф., Хромильова О. В., Сюсюка В. Г.; патентовласник ТОВ «Науково-виробниче об'єднання «Фарматрон». – № а 201506388; заявл. 30.06.2015; опубл. 12.01.16. Бюл. № 1.
8. Разработка лекарственных средств на основе фиксированных комбинаций с антиоксидантами – перспективное направление современной фармакологии / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и др.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5. – С. 199–200.
9. Воронина Т. А. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Т. А. Воронина, С. Б. Серединин. – МЗ РФ ЗАО ИИА Ремедиум, 2002. – 320 с.
10. Доклинические исследования лекарственных средств; под ред. А. В. Стефанова. – Киев : ИД «Авиценна», 2002. – 568 с.
11. Пирс Э. Гистохимия / Э. Пирс. – Москва : Мир, 1962. – 962 с.

Л. И. Кучеренко, И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур, О. В. Хромылева
Исследование кардио- и эндотелиопротекторного действия нового
комбинированного лекарственного препарата на основе L-аргинина и
тиотриазолина

Разработка средств лечения патологии сердечно-сосудистой системы является актуальной задачей современной медицины. Нами были изучены различные комбинации L-аргинина с тиотриазолином – 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1 и 7:1 в условиях острой ишемии миокарда и выявлена оптимальная комбинация L-аргинина с тиотриазолином - 4:1, получившая название «Аргитрил».

Цель исследования – изучение кардио- и эндотелиопротекторного действия потенциального комбинированного препарата L-аргинина с тиотриазолином (4:1) (Аргитрил) по сравнению с 4,2 % раствором для инъекций «Тивортин» (ТОВ «Юрия-Фарм», Украина) на модели питуитрин-изадринового инфаркта миокарда у крыс.

В работе были использованы биохимические, морфологические и статистические методы исследования. Исследования выполнены на 40 белых беспородных крысах массой 170–180 г. Инфаркт миокарда моделировали поэтапным введением изадрина и питуитрина. Кардиопротекторную активность препаратов оценивали по снижению активности кардиоспецифической креатинфосфокиназы (КФК) и морфофункциональным показателям кардиомиоцитов. Эндотелиопротекторную активность препарата оценивали по морфофункциональным параметрам эндотелиоцитов сосудов миокарда.

В результате введения животным с питуитрин-изадриновым инфарктом миокарда Тивортин (200 мг/кг) и Аргитрила (L-аргинин + тиотриазолин – 4:1) (200 мг/кг в пересчете на L-аргинин) наблюдали уменьшение ишемического поражения кардиомиоцитов (повышение плотности кардиомиоцитов, увеличение в них РНК) по сравнению с группой контроля. Введение животным с экспериментальным инфарктом миокарда Тивортин и Аргитрила приводило к снижению гиперферментемии общей- и МВ-КФК по сравнению с группой контроля, при этом более выраженный кардиопротекторный эффект демонстрировал Аргитрил. Было установлено, что введение Аргитрила и Тивортин животным с инфарктом миокарда приводит к торможению формирования морфогистологических признаков дисфункции эндотелия (повышение плотности и площади ядер эндотелиоцитов, увеличение в них РНК) по сравнению с группой контроля, при этом Аргитрил проявлял достоверно более выраженный эндотелиопротекторный эффект.

Ключевые слова: L-аргинин, тиотриазолин, инфаркт миокарда

Л. І. Кучеренко, І. Ф. Беленічев, І. А. Мазур, О. В. Хромильова
Дослідження кардіо- і ендотеліопротективної дії нового комбінованого
лікарського препарату на основі L-аргініну та тіотриазоліну

Розробка засобів лікування патології серцево-судинної системи є актуальним завданням сучасної медицини. Нами були вивчені різні комбінації L-аргініну з тіотриазоліном – 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1 і 7:1 в умовах гострої ішемії міокарда та виявлена оптимальна комбінація L-аргініну з тіотриазоліном – 4:1, що отримала назву «Аргітрил».

Мета дослідження – вивчити кардіо- і ендотеліопротективну дію потенційного комбінованого препарату L-аргініну з тіотриазоліном (4:1) порівняно з 4,2 % розчином для ін'єкцій «Тівортін» (ТОВ «Юрія-Фарм», Україна) на моделі пітуїтрин-ізадринового інфаркту міокарда в щурів.

У роботі були використані біохімічні, морфологічні та статистичні методи дослідження. Дослідження проведені на 40 білих безпородних щурах масою 170–180 г. Інфаркт міокарда моделювали поетапним введенням ізадрину та пітуїтрину. Кардіопротективну активність препаратів оцінювали за активністю кардіоспецифічної креатинфосфокінази (КФК) та морфофункціональним показником кардіоміоцитів. Ендотеліопротективну активність препарату оцінювали за морфофункціональними параметрами ендотеліоцитів судин міокарда.

У результаті введення тваринам з пітуїтрин-ізадринним інфарктом міокарда Тівортину (200 мг/кг) і Аргітрилу (L-аргінін + тіотриазолін – 4:1) (200 мг/кг у перерахунку на L-аргінін) спостерігалось зменшення ішемічного ураження кардіоміоцитів (підвищення щільності кардіоміоцитів, збільшення в них РНК) порівняно з групою контролю. Введення тваринам з експериментальним інфарктом міокарда Тівортину і Аргітрилу призводило до зниження гіперферментемії загальної та МВ-КФК порівняно з групою контролю, при цьому більш виражений кардіопротективний ефект демонстрував Аргітрил. Було встановлено, що введення Аргітрилу і Тівортину тваринам з інфарктом міокарда призводить до гальмування формування морфогістологічних ознак дисфункції ендотелію (підвищення щільності та площі ядер ендотеліоцитів, збільшення в них РНК) порівняно з групою контролю, при цьому Аргітрил виявляв достовірно більш виражений ендотеліопротективний ефект.

Ключові слова: L-аргінін, тіотриазолін, інфаркт міокарда

L. I. Kucherenko, I. F. Belenichev, I. A. Mazur, O. V. Khromyleva
Study of cardio- and endothelioprotective effects of a new combined drug based
on L-arginine and thiotriazoline

The development of drugs for the treatment of cardiovascular system pathologies is an actual problem of modern medicine.

Various combinations of L-arginine with Thiotriazoline in proportions 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1 and 7:1 correspondingly in acute myocardial ischemia were studied and revealed the optimal combination of L-arginine with Thiotriazoline – 4:1, called «Argitril».

The aim was to study cardio- and endothelioprotective effects of potential combined drug of L-arginine with Thiotriazoline (4:1) (Argitril) as compared with «Tivortin» (4,2 % solution for injections, LLC «Yuria Farm», Ukraine) on the model of pituitrin-izadrin myocardial infarction in rats.

In this work biochemical, morphological and statistical methods were used. Studies are carried out on 40 outbred rats weighing 170–180 g. Myocardial infarction was modeled by phased introduction of izadrin and pituitrin. Cardioprotective activity of the drugs was evaluated by the activity of cardiospecific creatine phosphokinase and by the morphological and functional parameters of cardiomyocytes. Endothelioprotective activity of the drug was evaluated by the morphological and functional parameters of myocardial vascular endotheliocytes.

Introduction to the animals with pituitrin-izadrin myocardial infarction of Tivortin (200 mg / kg) and Argitril (L-arginine + thiotriazoline – 4:1; 200 mg / kg, L-arginine equivalent) resulted in the decrease of ischemic damage of cardiomyocytes (increase of cardiomyocytes density, increase of RNA content) as compared to the control group. Introduction of Tivortin and Argitril to animals with experimental myocardial infarction led to a decrease of general and CK-MB hyperfermentemy as compared to the control group; Argitril demonstrated more pronounced cardioprotective effect. It is found that the injections of Argitril and Tivortin to the animals with myocardial infarction led to inhibition of the formation of morphological and histological signs of endothelial dysfunction (increase of the density and nucleus area of endotheliocytes, increase of RNA content) in comparison with the control group, herewith Argitril showed significantly more pronounced endothelioprotective effect.

Key words: L-arginine, thiotriazoline, myocardial infarction

Надійшла: 5 грудня 2016 р.

Контактна особа: Кучеренко Людмила Іванівна, професор, доктор фармацевтичних наук, кафедра фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, буд. 26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя, 69035. Тел.: + 38 0 61 224 69 25.
Електронна пошта: farm_chem@bigmir.net