

Материалы международной научно-практической конференции «Белорусские лекарства», 27-28 ноября 2014 г. Минск, 2014.

## СОЗДАНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ГОМОГЕННОЙ КОНСЕРВИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

**Жив А.Ю.<sup>1</sup>, Шилов В.В.<sup>2</sup>, Буланова К.Я.<sup>1</sup>, Афонин В.Ю.<sup>2</sup>, Алексеенко О.В.<sup>2</sup>, Сидоренко В.Н.<sup>3</sup>, Лобанок Л.М.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Международный государственный экологический университет имени А.Д. Сахарова (ул. Долгобродская, 23, г. Минск 220070 Республика Беларусь, E-mail: [az.starlight@gmail.com](mailto:az.starlight@gmail.com)),*

<sup>2</sup>*Институт биоорганической химии НАН Беларуси*

*(ул. Академика В.Ф.Купревича, д.5, корп.2, г. Минск 220141, Республика Беларусь, E-mail: [valery.shilov@gmail.com](mailto:valery.shilov@gmail.com)),*

<sup>3</sup>*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь (пр. Дзержинского, 83, г. Минск 220116, Республика Беларусь, E-mail: [ginekolog@bsmu.by](mailto:ginekolog@bsmu.by))*

В настоящее время среди различных патологических состояний сердечно-сосудистой системы возрастает доля заболеваний, для которых единственный путь к выздоровлению лежит через оперативное вмешательство с использованием трансплантатов. При проведении операций аортокоронарного шунтирования используются графты из внутренней грудной артерии (A. mammaria) и лучевой артерии (A. radialis). В послеоперационный период существует вероятность развития их окклюзии. В качестве антиспазматических консервирующих средств используют 2% раствор папаверина, Кустодиол и др. Однако у лечащего врача до сих пор нет убедительных критериев выбора фармакологического агента для конкретного пациента, учитывающего его физиологические особенности. Как следствие этого факта – развитие послеоперационных осложнений. Стенозирование графтов лучевой артерии происходит в 45% случаев в течение 5 лет, возвратная стенокардия у пациентов с шунтами лучевой артерии в течение первого года после операции развивается в 20% [1,2]. На базе «ИБОХ НАН Беларуси» проводились экспериментальные исследования влияния консервирующих растворов различного состава на функциональное состояние сосудов человека и экспериментальных животных.

**Цель исследований:** на основе стандартного бикарбонатного буферного раствора (БКБ) изучить варианты его модификаций различными веществами и отобрать те из них, состав которых позволяет сохранять нормальное функциональное состояние изолированных кровеносных сосудов в течение длительного периода времени при температуре (4-8 С°) и повышать устойчивость к рестенозу.

**Объекты и методы исследования:** кольцевые сегменты животных (нисходящей части грудной аорты крыс-самцов Wistar) и человека (кольца плацентарных артерий рожениц с физиологической беременностью, лучевой артерии, внутренней грудной артерии, большой подкожной вены ноги).

Приготовление исследуемых образцов сосудов и регистрацию сосудистых реакций на действие вазоактивных веществ проводили по методике, описанной Furchgott R.F.[3]. Критерием сохранения жизнеспособности сосудистых сегментов в период консервации служили показатели вазодилатации, вызванной эндотелий-зависимым вазодилататором ацетилхолином (Ach) в концентрациях  $10^{-5}$ М -  $10^{-8}$ М, а также вазоконстрикции, стимулированной норадреналином (NE) в концентрациях  $10^{-3}$ М -  $10^{-8}$ М. Сегменты

помещались в 10-мл ячейки, содержащие карбогенизированный буферный раствор при 37°C, и фиксировались горизонтально на изометрическом датчике напряжения многоканальной установки MultiMyographDMT 610P (Дания). К моменту исследования в ячейке с раствором достигались оптимальные условия: аэрация газовой смесью O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> в соотношении 95%/5%, pH=7,4 и t=37,0°C. Все сегменты сосуда были растянуты в течение 1 часа при напряжении покоя ~30 mN. Сегменты, которые расслаблялись менее чем на 50%, исключались из дальнейших экспериментов. В раствор добавляли β-адреноблокатор «Тимолол»(1·10<sup>-3</sup> М). Изучалось влияние различных компонентов на консервирующие свойства модифицированного БКБ.

**Результаты:** проводились сравнительные исследования эффективности стандартных консервирующих растворов и их новых модифицированных систем (20 вариантов). Была показана способность только одной из тестируемых гомогенных систем ‘Designed solution’ (DS) сохранять эндотелиальную функцию интимы сосудов по истечению 24 ч. (Таблица).

**Таблица: Реакция сосудистых сегментов на норадреналин (NE 10<sup>-5</sup> М), ацетилхолин (Ach10<sup>-8</sup>-10<sup>-4</sup>) после 24 – часового содержания в растворе нового состава (раствор DS) и стандартных (Кустодиол и папаверин 2%)**

Группа	NE через 24 ч, %	Ach через 24 ч%
Разработанный раствор DS (крысы Wistar)	106,0±2,2	99,8 ±1,9
Разработанный раствор DS (плацента человека)	114,7±3,3	99,1±3,1
Кустодиол	194,6±3,4	63,6±4,3
Папаверин 2%	37,9±1,7	1,6±0,5

\* **Примечание:** изначальные параметры вазоконстрикции и вазодилатации приняты за 100%)

Также оценивалась устойчивость изолированных сосудов после их экспозиции в растворе DS в течение 30 минут к рестенозу при повторном введении таких вазоконстрикторов, как норадреналин, ангиотензин II и эндотелин. При исследовании сосудов, находившихся в стандартных немодифицированных растворах наблюдалось двукратное увеличение вазоконстрикции при повторном введении препаратов по сравнению с первичным введением, тогда как 30-минутная экспозиция сосудов в разработанном растворе DS её снижала. На рисунке 1 представлены данные о реакциях на вазоконстрикторы сегментов грудной аорты крыс, на рисунке 2 - лучевой артерии. Подобные реакции отмечались также при исследовании внутренней грудной артерии человека (контроль: NE-174,8%, KCl-217,0%; разработанный раствор DS: NE-7,8%, KCl-21,8%), большой подкожной вены ноги (контроль: NE-234,7%, KCl-229,5%; разработанный раствор DS: NE-12,9%, KCl-5,8%).

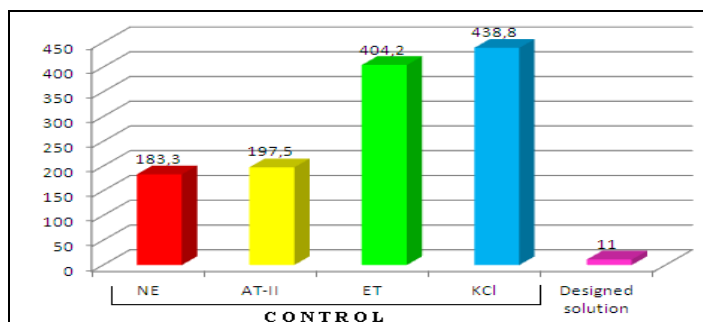


Рис. 1 – эффект повторного введения (ч/з 30 мин) норадреналина (NE  $10^{-5}$  M), ангиотензина II (АТ-II  $10^{-9}$  M), эндотелина (ЕТ  $10^{-7}$  M), KCl (75 mM) и компонентов разработанного р-ра на изометрическое напряжение, развиваемое сегментами изолированной а. thoracica самцов крыс Wistar

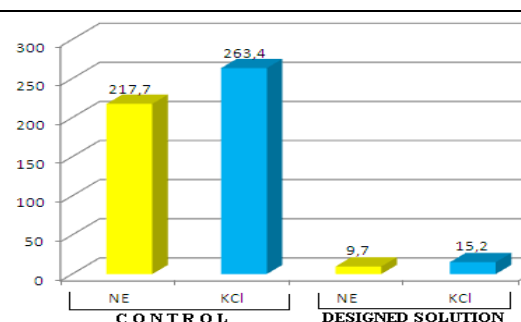


Рис. 2 – Изометрическое напряжение, развиваемое сегментами изолированной а. radialis человека в контрольной и экспериментальной группах, при добавлении норадреналина (NE  $10^{-5}$  M) и KCl (75 mM).

\* **Примечание:** в каждом эксперименте величина 1-го введения принята за 100%

**Заключение:** исследования по оценке жизнеспособности изолированных артерий животных и человека показали, что разработанная оригинальная композиция неаэрированного буферного раствора DS предотвращает рестеноз и обеспечивает 98-99% сохранение в течение 24 ч. при температуре 4-8 °C вазодилаторных и вазоконстрикторных реакций сосудов по сравнению с применяемыми консервирующими растворами (Кустодиол, папаверин-2%).

В ходе экспериментов по консервированию плацентарных сосудов рожениц с физиологической беременностью в различных тестовых растворах в течение 24-48 часов было обнаружено, что 2% папаверин в БКБ и изотонический раствор (0,9%) вызывают эндотелиальную дисфункцию, сходную с той, которая наблюдалась при работе с плацентарными сосудами рожениц, имевших в анамнезе гестоз. В обоих случаях отмечалось существенное повышение вазоконстрикции (>150-200%), снижение либо практически полное отсутствие вазодилатации, в ряде случаев отмечалась извращенная реакция на норадреналин и ацетилхолин. Модифицированная гомогенная консервирующая система (DS) нормализовала функцию эндотелия интимы сосудов.

Представляется целесообразным дальнейшее изучение свойств отдельных компонентов DS системы с целью выявления их возможных терапевтических эффектов и создания, в последующем, эффективного эндотелиопротекторного средства, применимого в симптоматической терапии гипертензивных состояний и профилактике гестоза у беременных.

**A. Zhiv<sup>1</sup>, V. Shylau<sup>2</sup>, K. Bulanava<sup>1</sup>, V. Afonin<sup>2</sup>, V. Alekseenka<sup>2</sup>, V. Sidarenka<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>International Sakharov Environmental University, <sup>2</sup>Institute of Bioorganic Chemistry, <sup>3</sup>Belarusian State Medical University

## THE CREATION OF MODIFIED HOMOGENEOUS PRESERVATIVE SYSTEM FOR MEDICAL PURPOSES

In the comparative studies conducted on blood vessels the parallels between the endothelial dysfunction arisen as a result of preeclampsia and conservation in different solutions were drawn. High-performance preservation solution that preserved the endothelium of vessels and prevented restenosis was designed. It is recommended to carry out further researches to create an endothelial protector for symptomatic treatment and prevention of preeclampsia based on the components of the designed solution.

**Литература:**

1. Sperry JL, Deming CB, Bian C, Walinsky PL, Kass DA, Kolodgie FD, Virmani R, Kim AY, Rade JJ. Wall tension is a potent negative regulator of in vivo thrombomodulin expression. // *Circ Res*. 2003 Jan 10; 92(1):41-7
2. He GW. Vascular endothelial function related to cardiac surgery. // *Asian CardiovascThorac Ann*. 2004 Mar; 12(1):1-2
3. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. // *Nature*. 1980 Nov 27; 288(5789):373-6.