DOI: 10.17117/na.2015.10.03.341

Поступила (Received): 30.10.2015

<http://ucom.ru/doc/na.2015.10.03.341.pdf>

**Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Полянский Д.В.
Влияние L-аргинина на неоангиогенез при
экспериментальной ишемии конечности**

**Mal G.S., Artyushkova E.B., Polyansky D.V.
Effect of L-arginine on the angiogenesis in
the experimental limb ischemia**

Экспериментальная работа проведена на 15 крысах самцах линии Wistar. Моделирование ишемии задней конечности осуществляли путем иссечения бедренной артерии. Лечение проводили при помощи внутривентрального введения L-аргинина в дозе 200 мг/кг. Результаты оценивали на 14 сутки. В группах, получавших L-аргинин, отмечено увеличение числа сосудов и уровня перфузии по сравнению с группой плацебо

Ключевые слова: ангиогенез, L-аргинин, экспериментальная ишемия

Маль Галина Сергеевна

Доктор медицинский наук, профессор, академик
РАЕН, заведующий кафедрой
Курский государственный медицинский
университет
г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

Артюшкова Елена Борисовна

Доктор биологических наук, директор
Курский государственный медицинский
университет
г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

Полянский Дмитрий Владимирович

Студент
Курский государственный медицинский
университет
г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

Experimental work was carried out on 15 male rats line Wistar. Simulation of hindlimb ischemia was accomplished by excising the femoral artery. Treatment was carried out by intraperitoneal administration of L-arginine, 200 mg / kg. The results were evaluated on the 14th day. In the groups treated with L-arginine, marked increase in the number of vessels and the level of perfusion in comparison to the placebo group

Key words: angiogenesis, L-arginine, experimental ischemia

Mal Galina Sergeevna

Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician
of RANS, Head of Department
Kursk state medical university
Kursk, Karl Marx st., 3

Artyushkova Elena Borisovna

Doctor of Biological Sciences, Director
Kursk state medical university
Kursk, Karl Marx st., 3

Polyansky Dmitry Vladimirovich

Student
Kursk state medical university
Kursk, Karl Marx st., 3

Распространенность хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей составляет более 20% от всех видов сердечно-сосудистой патологии, что соответствует 2-3% от всей численности населения и 35-50% от численности лиц старше 60 лет. По данным Г.Р. Галстян (2006), распростра-

ненность данной патологии составляет 9-10% среди лиц старше 50 лет [1, с. 35]. Несмотря на внедрение эффективных методов медикаментозного лечения, хирургической и эндоваскулярной реваскуляризации, в ряде случаев результаты лечения остаются неудовлетворительными.

В последнее время отмечается распространение нового метода лечения атеросклеротических состояний – терапевтического ангиогенеза, который основан на применении различных факторов роста сосудов в ишемизированных тканях [2, с. 667].

Цель эксперимента – оценить эффективность влияния L-аргинина на неоангиогенез, как метод коррекции облитерирующего атеросклероза нижних конечностей у лабораторных животных.

Экспериментальная работа выполнена на 15 крысах самцах линии Wistar средней массой тела 220-250 г. Животные были разделены на 3 группы по 5 крыс в каждой. Характеристика группы представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика групп животных

Группа	n	Характеристика	Метод исследования
Интактная	5	Здоровые животные	Морфологический
Контрольная	5	Моделирование ишемии	Морфологический
L-аргинин	5	Моделирование ишемии + L-аргинина 200 мг/кг на 2 сут.	Морфологический

Моделирование облитерирующего атеросклероза задней конечности у мышей проводили в асептических условиях под наркозом (этаминал натрия 35 мг/кг внутривенно), путем удаления бедренной артерии на всем ее протяжении от паховой связи до бифуркации на а. poplitea и а. saphenus.

Оценку кровообращения в конечности осуществляли методом лазерной доплеровской флоуметрии на 14 сутки после операции моделирования ишемии. ЛДФ проводили при помощи аппарата Biopac System (USA) и датчика (точечного) TSD-144. Под наркозом на латеральной поверхности голени иссекали участок кожи, обнажали наружную группу мышц. Запись уровня микроциркуляции осуществляли в пяти точках, соответствующих середине длине m. tibialis anterior, точках отстоящих от первой на 3-5 мм выше, ниже, латеральнее и медиальнее. Обработка данных осуществлялась программой Acq 38. Величины уровня микроциркуляции в различных группах оценивали в качестве абсолютных показателей, а также рассчитывали относительную величину уровня микроциркуляции в оперированной конечности путем соотношения с результатами ЛДФ на противоположной стороне.

L-аргинин вводили внутривенно в виде водного раствора в дозе 200 мг/кг на 2 сутки после операции моделирования ишемии конечности.

Результаты и их обсуждение

Кровоток в мышцах голени здоровых крыс составляла $373,12 \pm 11,46$ п.е., а среднее количество сосудов в мышцах составляло $862,17 \pm 67,93$ в поле зрения (п/з). В группе с моделированием ишемии конечностей (контрольная) перфузия мышц кровью достоверно снижалась в среднем до $242,42 \pm 10,51$ п. е. ($p < 0,001$) по сравнению с ее уровнем в конечностях у интактных животных, а число сосудов уменьшалось почти вдвое, составляя $493,50 \pm 49,7$ в п/з ($p < 0,01$).

В группе, получавшей L-аргинин, уровень микроциркуляции на 14 сутки составил $271,84,13 \pm 10,94$ п. е. или 69,76% по отношению к здоровой конечности, а плотность сосудов – $830,14 \pm 110,99$ в п/з, что достоверно превышало эти показатели в контрольной группе ($p < 0,05$).

Результаты флоуметрического и иммуногистохимического исследований однозначно свидетельствуют о том, что выбранная модель экспериментальной ишемии позволяет адекватно воспроизвести экспериментальную ишемию у крыс. Отмечается достоверное снижение перфузии и плотности сосудов в ишемизированных мышцах голени крысы. После операции моделирования ишемии конечности у животных наблюдались акральные некрозы, артериальные трофические язвы, гангрена, ишемический отек конечности и болевой синдром. При проведении ЛДФ в группе, получавшей L-аргинин, на 30 сутки величина уровня микроциркуляции составляет $394,00 \pm 24,22$ п. е. или 91,67% по отношению к контралатеральной конечности. То есть можно говорить о почти полном восстановлении микроциркуляции под влиянием лечения, в то время как в контрольной группе данный показатель составляет 62,5%.

Достоверные различия по уровню перфузии между контрольной группой и группой, получавшей L-аргинин, совпадают с литературными данными о стимулирующем влиянии L-аргинина на активность кровообращения в микроциркуляторном русле [3, с. 3591].

Подобный фармакологический эффект L-аргинина объясняется наличием у него свойств донора оксида азота – под влиянием эндотелиальной NO-синтазы из него образуется монооксид азота, который оказывает вазодилатирующее и эндотелиопротективное действие, что создает оптимальные условия для неоангиогенеза [4, с. 1233].

Полученные данные позволяют объективно говорить о том, что L-аргинин при системном введении способен активировать неоангиогенез и улучшать перфузию ишемизированных мышц. Отсутствие у L-аргинина побочных эффектов и значимое антиишемическое действие делают целесообразным применение препарата у пациентов с хронической ишемией конечностей и диктуют необходимость дальнейших экспериментальных и клинических испытаний.

Список используемых источников:

1. Галстян Г.Е. Алгоритм диагностики и лечения заболеваний артерий нижних конечностей // *Consilium Medicum*. 2006. Т. 8. № 12. С. 35-36.
2. Huk I. et al. L-arginine treatment alters the kinetics of nitric oxide and superoxide release and reduces ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle // *Circulation*. 1997. Vol. 96. P. 667-675.
3. Mendoza M.G. et al. Nitric oxide-dependent neovascularization role in the lower extremity disease // *Curr. Pharm. Des.* 2007. Vol. 13(35). P. 3591-3596.
4. Rissanen T.T., Yla-Herttuala S. Current status of cardiovascular gene therapy // *Mol. Ther.* 2007. Vol. 15. P. 1233-1247.