

УДК 616.12-08:615.22

**Н.И. Сьяксте,  
М.Я. Дзинтаре,  
И.Я. Калвиньш**

## РОЛЬ ИНДУКЦИИ NO В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРА ОЛВАЗОЛА – ОРИГИНАЛЬНОГО РЕГУЛЯТОРА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Латвийский институт органического синтеза  
г. Рига

**Ключевые слова:** олвазол, милдронат, вазонат, мельдоний, гамма-бутиробетайн

**Key words:** Olvazol, Mildronat, Vasonat, Meldonium, scale-butirobetain, Gamma-butirobetaine

**Резюме.** Існує сучасна концепція про ендотелій як про мішень для профілактики й лікування патологічних процесів, які спричиняють або реалізують серцево-судинні захворювання. Під ендотеліальною дисфункцією мають на увазі дисбаланс фізіологічних механізмів і біологічних речовин, які в нормі забезпечують гомеостаз і тонус судин. Серед великої кількості біологічно активних речовин, які виробляються ендотелієм, найважливішим є оксид азоту - NO. NO є універсальним ключовим ангіопротективним фактором, який необхідний для підтримки нормального базального тону судин. Тому основою нового клінічного напрямку стала теза про необхідність корекції дисфункції ендотелію (тобто нормалізації функції ендотелію) як показника адекватності терапії. Наведені результати експериментальних досліджень, за якими встановлено, що при додаванні до Мельдонію необхідної кількості ГББ ефект від такої композиції відбувається миттєво. Оскільки ГББ за своєю геометрією нагадує ацетилхолін, то підвищення концентрації ГББ у плазмі крові тягне за собою активацію ацетилхолінових рецепторів на ендотелії кровеносних судин. Активація ацетилхолінових рецепторів на ендотелії кровеносних судин викликає індукцію біосинтезу NO – радикалів. Таким чином було створено регулятор ендотеліальної функції Олвазол (Мельдоній +  $\gamma$ -бутиробетайн), який поєднує достоїнства цитокоректора Мельдонію і широкі можливості ендотелійпротектора  $\gamma$ -бутиробетайну.

**Summary.** There is a modern concept about endothelium as a target for prophylactic and treatment of the pathological processes leading to or realizing cardiovascular diseases. We consider an endothelium dysfunction as disbalance of physiological mechanisms and biological substances which ensure homeostasis and vascular tone in normal condition. Nitric oxide (NO) is the most important biologically active substance among abundance of biologically active substances developed by endothelium. NO is an universal key angioprotective factor which is necessary for maintenance of normal basal vascular tone. That is why the thesis about necessity of correction of endothelium dysfunction (i.e. normalization of endothelium function) became basis of a new clinical trend and this correction, being an indicator of therapy response. The article presents results of experimental trials which have established that if necessary quantity of Gamma-butirobetaine is added to Meldonium, then effect from this composition begins immediately. As gamma-butirobetaine is similar to acetylcholine by its geometry, an increase in concentration of  $\gamma$ -butirobetaine in blood plasma involves activation of acetylcholine receptors located on blood vessels endothelium. Activation of the acetylcholine receptors located on blood vessels endothelium causes an induction of NO biosynthesis – radicals. Thus, an original regulator of endothelium function, Olvazol (Meldonium +  $\gamma$ -butirobetaine) was developed. It combines advantages of cyto-compensator Meldonium and wide potentialities of endothelium protector,  $\gamma$ -butirobetaine.

Адекватное и непрерывное снабжение энергией клеток является необходимым условием для нормального функционирования целого организма и отдельных органов. Мозг и сердце - самые уязвимые с этой точки зрения органы. Жирные

кислоты и глюкоза - главные источники производства энергии в человеческом организме. Окисление жирных кислот обеспечивает производство приблизительно 80% энергии, поставляемой человеческому сердцу, однако этот про-

цесс потребляет чрезвычайно много кислорода. Следует учитывать и то, что в случае ишемических явлений промежуточные продукты окисления жирных кислот накапливаются в клетках организма и нарушают целостность клеточных мембран, вызывая их гибель. Поэтому защита клеток против цитотоксических метаболитов или цитопротекция является одной из наиболее перспективных стратегий лечения губительных последствий ишемии.

В середине семидесятых годов в Латвийском Институте органического синтеза Иваром Калвиньшом и другими исследователями была начата разработка нового лекарственного препарата, который известен под международным незапатентованным названием (INN) Мельдоний. Действующим началом Мельдония является 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат. Это лекарство широко используется в медицинской практике с 1984 года под названием Милдронат®, а с недавнего времени и под названием Вазонат®.

Как известно, механизм действия Мельдония включает в себя ингибирование ГББ-гидроксилазы, которая превращает  $\gamma$ -бутиробетаин (ГББ) в карнитин. В результате этого постепенно (в течение 10 дней) происходит снижение концентрации карнитина и накопление ГББ, что приводит к оптимизации энергопроизводства в ишемизированных клетках. К сожалению, этот процесс происходит медленно, и лечебный эффект Мельдония начинает проявляться лишь после того, как концентрация ГББ во всем организме существенно возрастет, что затрудняет применение Мельдония в острых случаях нарушения кровообращения.

При анализе механизма действия Мельдония, одним из нас было высказано предположение о том, что этот недостаток Мельдония можно устранить, создав такую композицию Мельдония и ГББ, которая обеспечивала бы незамедлительное повышение концентрации ГББ до нужного уровня. Экспериментальные исследования подтвердили эту гипотезу, так как было установлено, что если к Мельдонию добавляется необходимое количество ГББ, тогда эффект от этой композиции наступает незамедлительно [9,11]. Таким образом был создан оригинальный комбинированный препарат - цитопротектор нового поколения Олвазол (Мельдоний +  $\gamma$ -бутиробетаин), который сочетает в себе достоинства предшественника Мельдония и широкие возможности оксида азота (NO).

Было показано, что именно ГББ и его эфиры ответственны за индукцию биосинтеза NO, ко-

торый, в свою очередь, является молекулой мессенджером, принимающим активное участие в регуляции тонуса кровеносных сосудов, переноса сигнала в ЦНС и активизации иммунной системы. Благодаря выверенному соотношению двух действующих начал – мельдония и ГББ, Олвазол по сравнению с мельдонием более быстро и мощно проявляет именно NO – зависимые эффекты в регуляции сосудистого гомеостаза, что открывает широкие перспективы для применения в клинике.

### **Воздействие на эндотелиальную дисфункцию – новая стратегия превентивной кардионеврологии**

В свете современных биохимических и патофизиологических представлений эндотелиальные клетки являются автономным сердечно-сосудистым эндокринным органом, выполняющим ряд важнейших функций. Эндотелий принимает участие в высвобождении вазоактивных веществ и дезагрегантов, участвует в фибринолизе, регуляции иммунных реакций. Клетки эндотелия имеют собственную ферментативную активность, воздействуют на гладкомышечные клетки, регулируя их рост и защищая от действия вазоконстрикторов. Изучение роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) привело к пониманию, что эндотелий регулирует не только периферический кровоток, но и другие важные функции. Именно поэтому объединяющей стала концепция об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих или реализующих ССЗ. Понимание многоплановой роли эндотелия уже на качественно новом уровне вновь приводит к достаточно известной, но хорошо забытой формуле "здоровье человека определяется здоровьем его сосудов".

Ведущая концепция превентивной кардионеврологии основана на оценке и коррекции так называемых факторов сердечно-сосудистого риска. Объединяющим началом для всех таких факторов является то, что рано или поздно, прямо или косвенно все они вызывают повреждение сосудистой стенки, и прежде всего, в ее эндотелиальном слое. Поэтому можно полагать, что одновременно они же являются факторами риска дисфункции эндотелия (ДЭ) как наиболее ранней фазы повреждения сосудистой стенки и в дальнейшем развития атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и т.д.

Таким образом, под эндотелиальной дисфункцией понимают дисбаланс физиологических механизмов и биологических веществ, которые в

норме обеспечивают гомеостаз и тонус сосудов. Поэтому основой нового клинического направления стал тезис о необходимости коррекции дисфункции эндотелия (т.е. нормализации функции эндотелия) как показателя адекватности терапии. Среди избытка биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота - NO. Сегодня - это самая изучаемая молекула, вовлеченная в патогенез ССЗ.

**Оксид азота (II) (окись азота, монооксид азота, NO): новые возможности давно известной молекулы. NO-зависимые эффекты**

За два последних десятилетия было установлено, что оксид азота NO обладает широким спектром биологического действия. NO, являясь одним из вторичных мессенджеров (переносчиков сигнала), участвует в регуляции систем внутри- и межклеточной сигнализации. В 1998 году трое американцев — Фурчготт, Игнаро и Мюрад — были удостоены премии Нобелевского комитета по физиологии «за открытия, касающиеся оксида азота как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе». Выяснилось, что оксид азота является универсальным биологическим регулятором и содержится практически во всех тканях человеческого организма. Эффект воздействия определяется концентрацией оксида азота.

В организме человека NO синтезируется из аминокислоты L-аргинин под влиянием ферментов NO-синтаз (NOS). Под влиянием эндотелиальной NO-синтазы происходит синтез физиологических уровней оксида азота. Образующийся из L-аргинина NO активирует в гладкомышечных клетках гуанилатциклазу, стимулирующую синтез циклического гуанозинмонофосфата (ц-ГМФ), который в свою очередь обуславливает вазодилатацию. Характерной особенностью NO является способность быстро (менее чем за 5 секунд) диффундировать через мембрану синтезировавшей его клетки в межклеточное пространство и легко проникать в клетки-мишени. Внутри клетки он активирует одни ферменты и ингибирует другие, таким образом, участвуя в регуляции клеточных функций. По сути, оксид азота NO является локальным тканевым гормоном. Целый ряд научных исследований доказали участие NO во многих физиологических процессах.

NO является универсальным ключевым ангиопротективным фактором, который необходим для поддержания нормального базального тонуса сосудов. Оксид азота подавляет пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов, предотвращая тем

самым патологическую перестройку сосудистой стенки (ремоделирование), прогрессирующее атеросклероз. NO обладает антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, адгезию нейтрофилов к эндотелию, миграцию моноцитов.

Кроме того, оксид азота участвует в различных процессах в нервной, репродуктивной и иммунной системах. NO также обладает цитотоксическими и цитостатическими свойствами. Клетки-киллеры иммунной системы используют оксид азота для уничтожения бактерий и клеток злокачественных опухолей. С нарушением биосинтеза и метаболизма NO связаны такие заболевания, как эссенциальная артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, первичная легочная гипертензия, бронхиальная астма, невротическая депрессия, эпилепсия, нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), сахарный диабет, импотенция и др.

**Применение Мельдония в кардиологии и неврологии. Клинические исследования**

В связи с тем, что механизм действия Мельдония направлен в первую очередь на энергосбережение клеток, а воздействие на сосудистый компонент вторично и развивается медленно, рассмотрим основные результаты многочисленных клинических исследований, которые подтверждают мультимодальное цитопротекторное действие Мельдония. Включение в комплексную терапию заболеваний сердечно-сосудистой системы (различные формы ИБС: острый коронарный синдром, стабильная стенокардия; ХСН) способствовало улучшению сократительной функции миокарда и гемодинамических показателей, регрессу ремоделирования ишемизированного миокарда при ишемии и реперфузии. Мельдоний улучшает качество жизни пациентов, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает систолическую функцию, уменьшает периферическое сопротивление артерий, позволяет уменьшить прием нитратов и других антиангинальных средств [8,10]. Методом перфузионной сцинтиграфии при исследовании кровоснабжения миокарда ЛЖ, после инфаркта миокарда, было выявлено достоверное снижение глубины дефекта перфузии [11]. Имеются данные и об антиаритмическом действии Мельдония (Милдроната) при наличии ИБС и желудочковых экстрасистол [16]. Патогенетически обоснованным является включение Мельдония в курс терапии ишемического инсульта. У больных, принимающих Мельдоний (Милдронат), выявлено улучшение мозговой гемо-

динамики, неврологической симптоматики, а также электрофизиологических и нейропсихологических показателей [3,14,20,23]. При постинсультных двигательных и когнитивных расстройствах, на фоне приёма Мельдония, выявлено улучшение устойчивости и походки пациентов, улучшение ориентации и памяти, снижение нейродинамических расстройств [7]. Мельдоний (Милдронат) оказался эффективным для лечения дисциркуляторной энцефалопатии, осложненной инсулин-независимым сахарным диабетом [18]. Эффективно назначение препарата и при лечении диабетической периферической сенсомоторной нейропатии [21].

#### **Экспериментальные исследования**

Эффективность применения препарата в клинике избавляет нас от необходимости подробно излагать здесь результаты экспериментальных исследований, тем более, что это было сделано ранее (Sjakste and Kalvins, 2006; Sjakste et al., 2005). Остановимся лишь на наиболее интересных результатах последних лет в отношении эффектов, которые могут быть объяснены с учетом регуляции синтеза NO под влиянием мельдония (и/или ГББ). Сообщалось, что назначение Мельдония в болюсном введении увеличило выживание животных после экспериментально вызванного инфаркта миокарда и улучшило биоэнергетические параметры ишемизированного миокарда у крыс. Увеличивался кровоток в дуге аорты и уменьшалось периферическое сопротивление в кровеносных сосудах, увеличивался кровоток в каротидной, брыжеечной и бедренной артериях (Ratunova T.M).

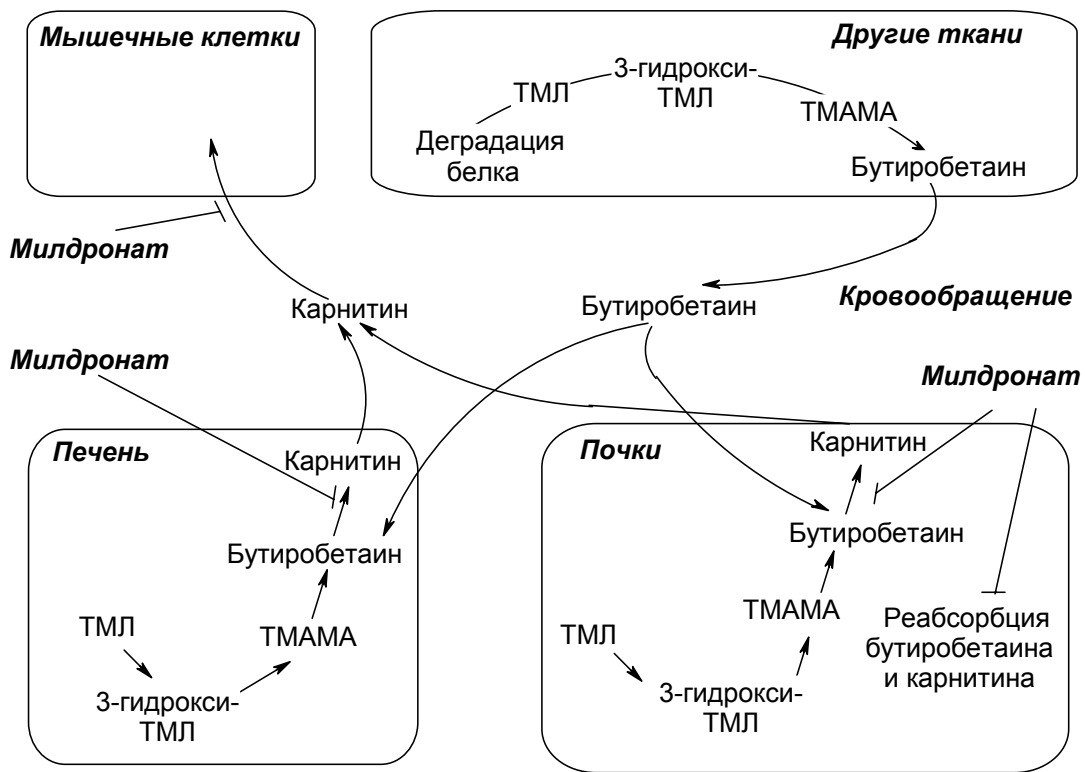
Неожиданный результат был получен нами при исследовании воздействия Мельдония на крысах с экспериментальной моделью сепсиса. Однократное введение Мельдония (Милдроната (120 мг/кг)) снижало патологическую продукцию супероксидных радикалов вдвое, уменьшало эндотелиальную дисфункцию, стимулируя биосинтез оксида азота (NO). Таким образом, препарат мог бы быть рекомендован для лечения нарушений мозгового кровообращения при сепсисе (Sjakste et al., 2004). Эффективен препарат и при периферической невропатии при экспериментальном диабете (Sokolovska et al., 2011). Длительное курсовое введение препарата (100 мг/кг, 4 месяца) уменьшало размер атеросклеротических бляшек у подверженных быстрому развитию атеросклероза мышей (Vilskersts et al., 2009). В целом результаты экспериментальных исследований выглядят многообещающе – применение Мельдония в клинике в будущем, безусловно, расширится.

#### **Карнитин-зависимый механизм действия Мельдония, обеспечивающий мультимодальное цитопротекторное действие**

Мельдоний был задуман как аналог карнитина, основной фармакологический эффект Мельдония достигается путем ингибирования гамма-бутиробетаингидроксилазы и снижения бета-окисления жирных кислот (Sjakste and Kalvins, 2006; Sjakste et al., 2005). Как известно, большая часть энергии, используемая клеткой в нормальных условиях, образуется в результате окисления жирных кислот. Однако в условиях нехватки кислорода для клетки более выгодно использовать окисление глюкозы, чем жирных кислот, так как для этого процесса необходимо меньшее количество кислорода. Карнитин является переносчиком (играет роль «челнока») длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю митохондриальную мембрану для их бета-окисления в матрице митохондрий. В организме человека карнитин синтезируется из триметиллизина (ТМЛ), далее аминокислота гидроксимилируется, превращается в гидрокситриметиллизин, который в цепи реакций, протекающих как в митохондриях, так и в цитозоле клетки, образует гамма-бутиробетаин (ГББ), гидроксимилирование последнего дает карнитин. Последний этап этого биосинтеза у человека происходит в печени, почках, головном мозге и семенниках. Транспортируется карнитин в кардиомиоциты, волокна скелетных мышц и другие клетки натрий зависимым транспортером OCTN 2. Рис. 1 представляет в обобщенном виде схему биосинтеза и транспорта карнитина на уровне организма, там же указаны точки приложения милдроната. В цитозоле свободные жирные кислоты захватываются ферментом КоА и образуется ацил-КоА, который передает остаток жирной кислоты карнитину, образовавшийся под действием карнитин-ацилтрансферазы, ацилкарнитин с помощью карнитин-ацилтрансферазы доставляет карнитин внутрь митохондрий, где из ацилкарнитина вновь образуется ацил-КоА. Последний при наличии кислорода подвергается бета – окислению, а в случае отсутствия кислорода просто накапливается и блокирует транспорт уже синтезированного АТФ из митохондрий в цитозоль, а также разрушает мембрану. Ограничение потока длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий защищает клетку от гибели в условиях кислородного голодания, в то время как короткоцепочечные жирные кислоты могут проникать в митохондрии, свободно окисляться там. Это означает, что Мельдоний практически не способен

оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, так как блокирует окисление не всех жирных кислот. Кроме того предотвращается интенсивное потребление кислорода и накопление кардиотоксичных промежуточных продуктов бета-окисления: ацил-коА, ацилкарнитина. Клетки переключаются на окисление глюкозы - альтернативный процесс производства АТФ, который требует на 12% меньше кислорода на каждую произведённую молекулу. Этот механизм был подробно обобщен и проанализирован ранее (Шутенко и др., 1995; Simkhovich et al., 1988; Dambrova et al., 2002; Sjakste and Kalvins, 2006; Sjakste et al., 2005), однако в последние годы были получены новые факты в его подтверждение, которые, безусловно, заслуживают упоминания. Латвийскими исследователями описана кристаллическая трехмерная структура гамма-бутириобетаин гидроксилазы (Tars et al., 2010), охарактеризовано и место связывания Мельдония с этим ферментом. Помимо ингибирующего эффекта на биосинтез карнитина Мельдоний, как оказалось, способен блокировать транспорт карнитина внутри митохондрий путем ингибирования карнитин ацилтрансферазы. Позже было показано, что милдронат

ингибирует Na<sup>+</sup> зависимый транспорт карнитина в культивируемые мышечные трубочки и изолированные миоциты. Показано, что OCTN 2 транспортирует Мельдоний даже более эффективно, чем карнитин (Grigat et al., 2009), что даже позволило выдвинуть гипотезу о том, что этот транспортер является главной мишенью Мельдония. Гипотезу подтверждает и вызываемое Мельдонием компенсаторное увеличение экспрессии гена OCTN 2 в почках (Schürch et al., 2010) и экспрессия данного транспортера в эндотелии предсердий человека (Grube et al., 2006). Получены новые данные о возможном ингибировании Мельдонием и карнитин ацилкарнитин транслоказы (Oppedisano et al., 2008). Таким образом, Мельдоний эффективно снижает синтез карнитина посредством ингибирования: 1) гамма-бутириобетин гидроксилазы; 2) OCTN 2; 3) карнитин-ацетил трансферазы и 4) карнитин-ацилкарнитин транслоказы. Кроме того, имеются данные об увеличении почечной экскреции карнитина и конкурентном ингибировании транспорта карнитина через мембрану микроворсинок щеточной каймы почек, которое считается столь же важным в механизме действия милдроната, как и блок биосинтеза карнитина.



**Рис. 1. Метаболизм и транспорт карнитина на уровне организма и точки ингибирующего действия милдроната**

Триметиллизин – ТМЛ; триметиламиноасляный альдегид - ТМАМА

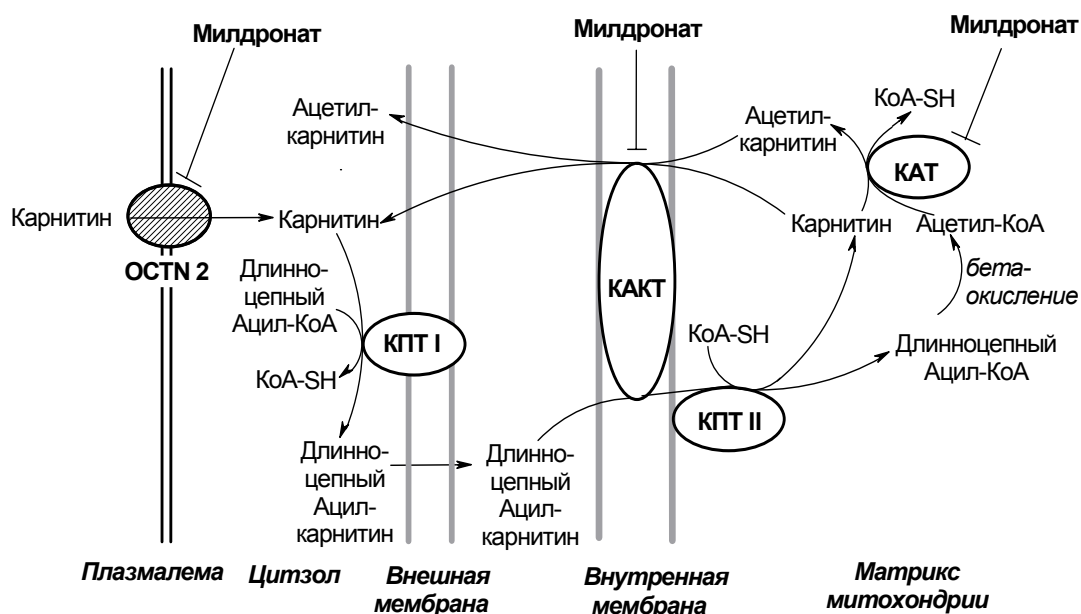
Получены убедительные доказательства отсутствия неблагоприятного воздействия препарата на функции сердца и печени. Несмотря на ингибирование окисления жирных кислот, сразу в двух исследованиях отмечено отсутствие стеатоза печени у животных, длительно получавших Мельдоний (Liepinsh et al., 2009a; Trumbeckaite et al., 2009). Всё вышесказанное подтверждает, что Мельдоний при помощи ряда различающихся механизмов способен регулировать в клетках количество доступного карнитина и вместе с тем скорость окисления длинноцепочечных жирных кислот, что является необходимым инструментом регуляции энергетического метаболизма в условиях кислородного голодания. Однако для лечебного эффекта важно не только снизить уровень карнитина, но также повысить уровень гамма-бутиробетаина. Объяснить этот эффект может второй карнитин - независимый механизм действия, способствующий проявлению NO-зависимых эффектов, которые наиболее сильно выражены у Олвазола (комбинация Мельдоний + Гаммабутиробетаин).

**«Быстрый», карнитин независимый механизм действия Олвазола (Мельдоний + Гаммабутиробетаин), способствующий индукции эндотелием оксида азота**

Снижение уровня карнитина в организме возможно лишь при длительном курсовом введении Мельдония. ГББ синтезируется всеми соматическими клетками, скорость его биосинтеза контролируется интенсивностью образования и потребления энергии и концентрацией карнитина – переносчика жирных кислот к месту их

утилизации через митохондриальные мембраны. Поэтому падение концентрации карнитина вызывает увеличение скорости биосинтеза его предшественника - ГББ, а в случае снижения потребности в энергии или избыточного накопления карнитина - подавляется биосинтез ГББ. Как уже сообщалось, что помимо того, что гамма-бутиробетаин (ГББ), который при гидроксилировании превращается в карнитин, в случае блокирования гамма-бутиробетаингидроксилазы ГББ может подвергаться этерификации. Структура сложного этилового эфира гамма-бутиробетаина поразительно напоминает структуру ацетилхолина. Furchgott (1980) обнаружил, что ацетилхолин взаимодействует с рецепторами клеток эндотелия кровеносных сосудов, приводит к образованию малых молекул, мигрирующих в мышечный слой и вызывающих его расслабление, впоследствии которые были идентифицированы как NO радикалы. Таким образом, активация ацетилхолиновых рецепторов на эндотелии кровеносных сосудов вызывает индукцию биосинтеза NO – радикалов.

Доказано, что «быстрый», карнитин-независимый механизм действия Мельдония усиливаются при его одновременном применении вместе с гамма-бутиробетаином (ГББ). Эта комбинация предотвращала вазоконстрикцию, вызванную ингибитором синтазы окиси азота (Kalvinsh, Veveris, 1999), таким образом комбинация Мельдония и ГББ оказалась более сильным вазорелаксантом, чем ее компоненты в отдельности (Sjakste et al., 2004).



**Рис. 2. Схема транспорта жирных кислот и бета-окисления в митохондриях с указанием мест ингибирующего действия милдроната**

Сокращения: КПАТ I – карнитин-пальмитоилтрансфераза I; КПАТ II – карнитин-пальмитоилтрансфераза II; КАТ - карнитин-ацетилтрансфераза; КАКТ – карнитин ацилкарнитин - транслоказа

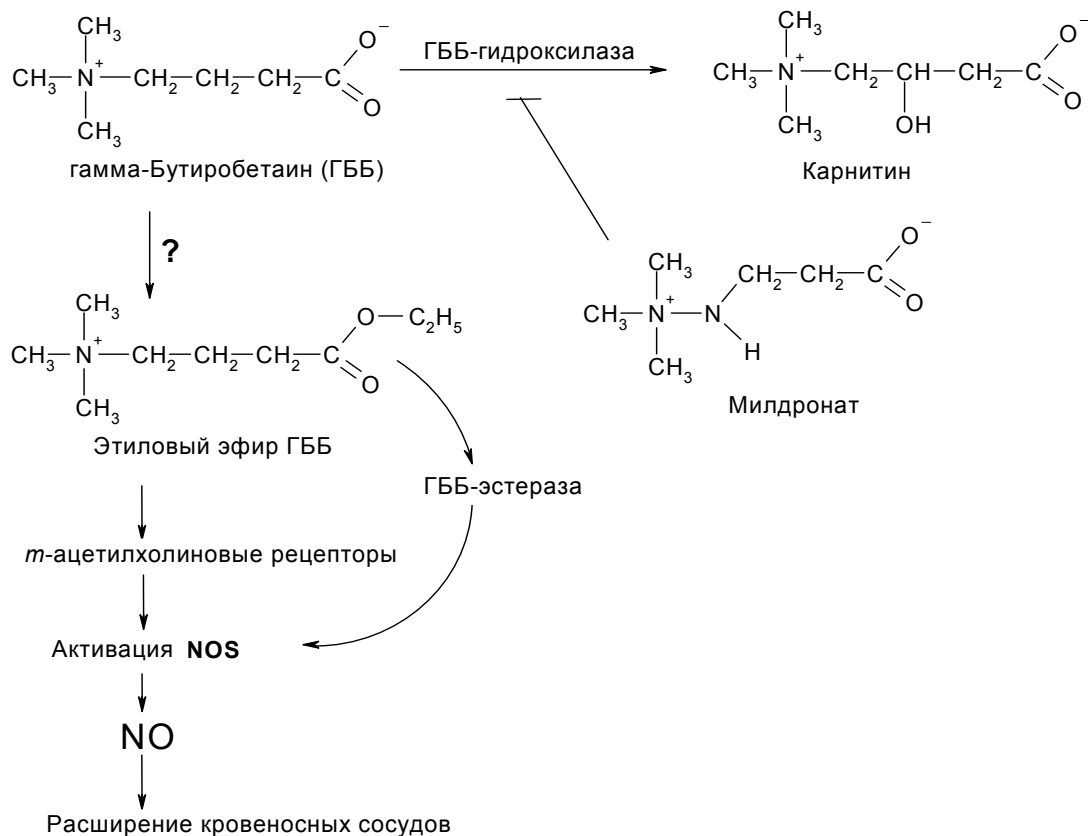
Как же объяснить быстрые эффекты Мельдония + ГББ, а также зависимость от окиси азота? Объяснение может дать предложенная И.Я. Калвиншем гипотеза о существовании определенной системы передачи сигнала, основанной на сложных эфирах гамма-бутиробетаина (Kalvinsh et al., 2006). ГББ легко этерифицируется, структура этилового эфира ГББ имеет те же центры связывания с рецептором, что и ацетилхолин. Гипотетический механизм «быстрого» действия препарата можно представить себе следующим образом:

1. Введение Мельдония сдвигает равновесие между гидроксилированием ГББ до карнитина в сторону образования эфиров ГББ. Эфиры ГББ физиологически активны, их эффекты развиваются очень быстро.

2. Эфиры ГББ связываются со специфическими рецепторами и/или *m* – ацетилхолиновыми рецепторами, эстераза ГББ гидролизует связанные с рецепторами эфиры подобно ацетилхолинэстеразе.

3. Гидролиз эфиров ГББ запускает передачу сигнала с возможным участием вторичных мессенджеров (Рис. 3). Было доказано, что эфиры ГББ связываются с ацетилхолиновыми рецепторами, то есть эфир ГББ оказался мощным

агонистом *m*-ацетилхолиновых рецепторов (Dambrova et al., 2004), молекулярная структура этих соединений позволяет им связываться с активным центром ацетилхолинэстеразы (Kalvinsh et al., 2006; Sjakste et al., 2005). Окись азота оказалась самым подходящим кандидатом на роль вторичного мессенджера для передачи сигнала после гидролиза эфиров ГББ. Вышеупомянутые результаты обеспечивают доказательство того, что эфиры ГББ являются мощными NO-зависимыми вазорелаксантами, а сам ГББ – слабым вазорелаксантом, однако Мельдоний усиливал его эффект (Sjakste et al., 2004). Нам удалось уловить небольшое и быстро проходящее увеличение синтеза окиси азота в некоторых органах крыс после введения Мельдония (Dzintare et al., 2002; Sjakste et al., 2004). Интересно, что по времени (15 – 30 мин. после введения) этот эффект совпадал с понижением давления у некоторых людей, принявших разовую дозу Мельдония (Эниня и др., 1991; Sokolovska et al., 2006). Ни Мельдоний, ни ГББ, ни эфиры последнего не взаимодействуют непосредственно с синтазами окиси азота, поэтому возможно только опосредованное рецепторами действие.



**Рис. 3. Механизм действия Олвазола**

Сокращения: ГББ – гамма-бутиробетаин; ГББ-эстераза - гамма-бутиробетаин эстераза.

Учитывая вышеприведенные соображения, механизм действия Олвазола (Мельдоний + гамма-бутиробетаин) можем представить себе следующим образом:

1. Одновременное введение Мельдония и ГББ сопровождается быстрым накоплением эфиров ГББ, так как концентрация ГББ высокая, а Мельдоний не позволяет гидроксировать ГББ.

2. Образующиеся эфиры ГББ связываются со своими специфическими рецепторами и/или с *m*-ацетилхолиновыми рецепторами.

3. Происходит активация эндотелиальной синтазы окиси азота и биосинтез окиси азота.

4. Окись азота вызывает вазорелаксацию и ряд других механизмов - NO зависимых эффектов.

**Заключение. Олвазол – инновационный оригинальный модулятор функции эндотелия**

Таким образом, в отличие от Мельдония комбинация Мельдоний+ гамма-бутиробетаин способствует в большей степени физиологическому

образованию эфиров ГББ и в последствии более быстрому синтезу оксида азота. Быстрое наступление NO-зависимых эффектов является основным преимуществом Олвазола. Следовательно, более выраженные и быстрые NO-зависимые эффекты обеспечивают Олвазолу мощное кардио- и церебропротективное действие, которое выгодно отличает его от предшественников. В последнее время замечен лавинообразный рост числа научных публикаций по исследованию роли оксида азота, и возможно, впереди нас ждут ещё много открытий по изучению его функций.

Как отметил лауреат Нобелевской премии Луи Игнарро: «Оксид азота имеет решающее значение для здоровья и долголетия» Nitric Oxide is actually a gas that acts throughout the body as a messenger, sending and receiving messages that regulate the activity of cells.. Разница между здоровьем и заболеванием зависит от уровня и активности оксида азота в организме».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности / Е.Н. Амосова. – К., 2000. – Вып. 2. – 8 с.
2. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2. / З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Б.А. Кистенев, Т.Н. Федорова [и др.] Фарматека. – 2005. – №12. – С. 68-70.
3. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Международный мед. журнал. – 2011. – №3.
4. Винничук С.М. Эффективность лечения милдронатом больных с ишемическим инсультом / С.М. Винничук // Врач. дело. - 1991. - №7. - С. 77-79.
5. Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца / Шабалин А.В., Рагино Ю.И., Любимцева С.А., Полонская Я.В. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – №3. – С. 32-36.
6. Воронков Л.Г. Влияние милдроната на эндотелий-зависимую вазодилатацию у больных с хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование / Л.Г. Воронков, И.А. Шкурят, Е.А. Луцка // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – №2. – С. 38-40.
7. Гейченко В.П. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболитического ряда милдронатом / В.П. Гейченко, А.В. Курята, О.В. Мужчиля // Рос. кардиол. журнал. – 2005. – № 4. – С. 68-72.
8. Дзяк Л.А. Применение Милдроната при лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне стенозирующего поражения магистральных артерий головы / Л.А. Дзяк, В.А. Голик // Врач. дело. – 2003. – №5-6. – С. 98-101.
9. Калвиньш И.Я. Вопросы и ответы, 2009; <http://www.mildronat.ru/>
10. Калвиньш И.Я. Милдронат и Триметазидин: сходство и различие / И.Я. Калвиньш // Terra medica. – 2002. – №3.
11. Калвиньш И.Я. Милдронат механизм действия и перспективы его применения / И.Я. Калвиньш. – Рига: ПАО Гриндекс, 2002. - 39 с.
12. Калвиньш И.Я. Милдронат новейшие данные о механизме действия / И.Я. Калвиньш // Terra medica nova. – 2003. – Спецвып. – С. 1-2.
13. Калвиньш И.Я. Синтез и биологическая активность нового биорегулятора милдроната / И.Я. Калвиньш // Эксперим. и клинич. фармакотерапия. – 1991. – № 19. - С. 7-14.
14. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом / А.О. Недошивин, Н.Н. Петрова, А.Е. Кутузова, Н.Б. Перепеч // Терапевт. архив. – 1999. – № 8. – С. 10-12.
15. Клиническая эффективность милдроната в комплексном лечении диабетической периферической (сенсомоторной) neuropathии / М.Е. Стаценко, Л.В. Полетаева, С.В. Гуркина, М.А. Иноземцева [и др.] // Клинич. медицина. – 2008. – №9. – С. 67.
16. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / Р.С. Карпов, О.А. Кошельская, А.В. Врублевский [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 32-36.



17. Лечебные эффекты милдроната и показания к его применению в нейроангиологии / Г.И. Энина, Т.Н. Тимофеева, Д.А. Егере, И.Х. Майоре // Эксперим. и клинич. фармакотерапия. – 1991 – Вып. 19. – С. 164-171.
18. Марцевич С.Ю. Влияние терапии милдронатом на эффективность антиангинальной терапии у больных стабильной стенокардией напряжения / С.Ю. Марцевич // По материалам доклада на Всероссийской науч.-практ. конф. «Достижения и перспективы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний», 25-26 мая 2005 года. Санкт-Петербург, 2005.
19. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца / И.В. Сергиенко, В.В. Кухарчук, С.А. Габрусенко [и др.] // Рациональная фармакотерапия, кардиология. – 2007. – № 3. – С. 10-14.
20. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты / И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко, Л.М. Антоненко, Н.Н. Коберская // Мед. новости. – 2008. – №1. – С. 26-30.
21. Применение милдроната в клинике для лечения нарушений ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца / В.А. Люсов, В.И. Савчук, Е.О. Серегин [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакотерапия. – 1991. – № 19. – С. 108.
22. Сальников С.Н. Цитопротектор милдронат и церебральная оксигенация / С.Н. Сальников // Приложение к Информационному изданию ПАО Grindeks (Гриндекс) для врачей, фармацевтов и специалистов 2002. – №3. – С. 2-4.
23. Сергиенко И.В. Антиангинальная и антиишемическая эффективность Милдроната в комплексном лечении больных ИБС со стабильной стенокардией / И.В. Сергиенко, В.В. Малахов, В.Г. Наумов // Атмосфера. Кардиология. – 2005. – № 2. – С. 43-45.
24. Суслина З.А. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната / З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Т.Н. Федорова // Врач. – 2007. – № 4. – С. 40-44.
25. Abdikaliev N.A. The antiarrhythmic action of the synthetic acetylcholine analog EDIHP in calcium chloride- and strophanthin-induced heart rhythm disorders / N.A. Abdikaliev, I.Ia. Kalvin'sh, F.Z. Meerson // Farmakol Toksikol. – 1991. – Vol. 54, N 6. – P. 25-28.
26. Progression of diethylnitrosamine-induced hepatic carcinogenesis in carnitine-depleted rats / S.S. Al-Rejaie, A.M. Aleisa, A.A. Al-Yahya, S.A. Bakheet [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, N 11. – P. 1373-1380.
27. Carnitine depletion in rat pups from mothers given mildronate: a model of carnitine deficiency in late fetal and neonatal life / A. Peschechera, M. Scalibastri, F. Russo, M.G. Giarrizzo [et al.] // Life Sci. – 2005. – Vol. 77, N 24. – P. 3078-3091.
28. Comparative characteristics of cerebrovascular protective effects of Mildronate, riboxine, and their combination during modeling of cerebral hemodynamics disturbance / A.I. Beketov, A.N. Mametova, I.V. Polevik, I.D. Sapegin // Eksp. Klin. Farmakol. – 2000. – Vol. 63, N 6. – P. 18-21.
29. Correction of disorders of electric stability of the heart and arrhythmia by using a synthetic analog of acetylcholine / F.Z. Meerson, I.Ia. Kalvin'sh, N.A. Abdikaliev // Biull Eksp Biol Med. – 1991. – Vol.111, N 1. – P. 13-16.
30. Crystal structure of human gamma-butyrobetaine hydroxylase / K. Tars, J. Rumnieks, A. Zeltins, A. Kazaks [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2010. – Vol. 398, N 4. – P. 634-639.
31. Dambrova M. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect / M. Dambrova, E. Liepinsh, I. Kalvinsh // Trends Cardiovasc Med. – 2002. – Vol. 12, N 6. – P. 275-279.
32. Effect of cytoprotection on the oxidative processes and endothelial function in elderly patients with ischemic heart disease / A.V. Shabalin, Iu.I. Ragino, S.A. Liubimtseva, Iu.V. Polonskaia [et al.] // Adv. Gerontol. – 2006. – Vol. 19. – P. 116-119.
33. Effects of gamma-butyrobetaine and Mildronate on nitric oxide production in lipopolysaccharide-treated rats / N. Sjakste, L. Baumane, J.L. Boucher, M. Dzintare [et al.] // Basic. Clin. Pharmacol Toxicol. – 2004. – Vol. 94, N 1. – P. 46-50.
34. Effect of inhibiting carnitine biosynthesis on male rat sexual performance / M. Dambrova, H. Cirule, B.Svalbe, L. Zvejniece [et al.] // Physiol. Behav. – 2008. – Vol. 95, N 3. – P. 341-347.
35. Effects of ischemia-reperfusion and pretreatment with mildronate on rat liver mitochondrial function / S. Trumbeckaite, M. Kincius, A. Preidis, M. Preidene [et al.] // Pharmacol Rep. – 2009. – Vol. 61, N 5. – P. 859-869.
36. Effects of long-term mildronate treatment on cardiac and liver functions in rats / E. Liepinsh, J. Kuka, B. Svalbe, R. Vilskersts [et al.] // Basic. Clin. Pharmacol Toxicol. – 2009. – Vol.105, N 6. – P. 387-394.
37. Endothelium- and nitric oxide-dependent vasorelaxing activities of gamma-butyrobetaine esters: possible link to the antiischemic activities of Mildronate / N.Sjakste, A.L. Kleschyov, J.L. Boucher, L. Baumane [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 495, N 1. – P. 67-73.
38. Gamma-butyrobetaine esterase activity in rat blood serum / O.Orbidāne, D.Meirena, O.Pugovičs, M.Dzintare, J.Sjakste [et al.] // Proc. Latv. Acad. Sci. B. – 2004. – Vol.58, N ¼. – P.98-102.
39. Golovacheva M.O. Neuroprotective treatment of patients with normal tension glaucoma Georgian / M.O. Golovacheva // Med. News. – 2006. – Vol. 131. – P. 37-40.
40. Hypothetical gamma-butyrobetaine esterase-dependent signal transduction system: possible link to mildronate action / I. Kalvinsh, A. Gutcaits, L. Bagdoniene, D. Labeikyte [et al.] // Med. Hypotheses Res. – 2006. – Vol. 3, N 3. – P. 803-812.
41. Individual susceptibility to hypotensive action of mildronate / J. Sokolovska, I. Poudžiunas, R. Paegliš,

- M. Dzintare. // *Latvijas ķīmijas žurnāls*. – 2006. – N 4. – P. 398.
42. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism / K. Jaudzems, J. Kuka, A. Gutsaits, K. Zinovjevs [et al.] // *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 24, N 6. – P. 1269-1275.
43. Influence of mildronate on peripheral neuropathy and some characteristics of glucose and lipid metabolism in rat streptozotocin-induced diabetes mellitus model / J. Sokolovska, J. Rumaks, N. Karajeva, D. Grinvalde [et al.] *Biochemistry (Moscow) Supplement series B: Biomedical Chemistry*. – 2011. – N 5.
44. Interaction of mildronate with the mitochondrial carnitine/acylcarnitine transport protein / F. Oppedisano, D. Fanello, M. Calvani, C. Indiveri // *J. Biochem Mol. Toxicol.* – 2008. – Vol. 22, N 1. – P. 8-14.
45. Kalvinsh I. Pharmaceutical composition for treating cardiovascular diseases containing 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate and gamma-butyrobetaine. Pat. 5 859 056 US, Int. Cl.6 A61K3/205, 12.01. (1999).
46. Mildronate exerts acute anticonvulsant and antihypnotic effects / L. Zvejniece, B. Svalbe, M. Makrecka, E. Liepinsh [et al.] // *Behav Pharmacol.* – 2010. – Vol. 21, N 5-6. – P. 548-555.
47. Mildronate, a regulator of energy metabolism, reduces atherosclerosis in apoE/LDLR<sup>-/-</sup> mice / R. Vilskersts, E. Liepinsh, L. Mateuszuk, S. Grinberga [et al.] // *Pharmacology*. – 2009. – Vol. 83, N 5. – P. 287-293.
48. Sjakste N. Mildronate: an antiischemic drug with multiple indications / N. Sjakste, I. Kalvinsh // *Pharmacologyonline*. – 2006. – N 1. – P. 1-18.
49. Sjakste N. Mildronate: An antiischemic drug for neurological indications / N. Sjakste, A. Gutcaits, I. Kalvinsh // *CNS Drug Reviews*. – 2005. – Vol. 11, N 2. – P. 151-168.
50. Mildronate, an inhibitor of carnitine biosynthesis, induces an increase in gamma-butyrobetaine contents and cardioprotection in isolated rat heart infarction / E. Liepinsh, R. Vilskersts, D. Loca, O. Kirjanova [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 48, N 6. – P. 314-319.
51. Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of clinical trial (the first report) / V. Dzerve, D. Matisone, I. Kukulis [et al.] // *Seminars Cardiology*. – 2005. – Vol. 11, N 2. – P. 56-64.
52. Mildronate protects cardiotoxicity caused by stavudine and lamivudine / S. Isajevs, J. Pupure, Valentina Gordjushina, Aina Kratovska [et al.] // *Proc. Latvian Academy Sciences. Part B*. – 2007. – Vol. 6, N 1/2 (648/649). – P. 26-32.
53. Myocardial infarct size-limiting and anti-arrhythmic effects of mildronate orotate in the rat heart / R. Vilskersts, E. Liepinsh, J. Kuka, H. Cirule [et al.] *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2009. – Vol. 23, N 4. – P. 281-288.
54. Mitochondria as the target for mildronate's protective effects in azidothymidine (AZT)-induced toxicity of isolated rat liver mitochondria / J. Pupure, M.A. Fernandes, M.S. Santos, A.J. Moreno [et al.] // *Cell Biochem Funct.* 2008. – Vol. 26. – P. 620-631.
55. Neuroprotective properties of mildronate, a mitochondria-targeted small molecule / J. Pupure, S. Isajevs, E. Skapare, J. Rumaks [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2010. – Vol. 470, N 2. – P. 100-105.
56. Neuroprotective properties of mildronate, a small molecule, in a rat model of Parkinson's disease / V.Z. Klusa, S. Isajevs, D. Svirina, J. Pupure [et al.] // *Int. J. Mol Sci.* – 2010. – Vol. 11, N 11. – P. 4465-4487.
57. Protection of azidothymidine-induced cardiopathology in mice by mildronate, a mitochondria-targeted drug / V. Klusa, J. Pupure, S. Isajevs, J. Rumaks [et al.] // *Basic. Clin. Pharmacol Toxicol.* – 2006. – Vol. 99, N 4. – P. 323-328.
58. Protective effects of mildronate in an experimental model of type 2 diabetes in Goto-Kakizaki rats / E. Liepinsh, R. Vilskersts, L. Zvejniece, B. Svalbe [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 157, N 8. – P. 1549-1556.
59. Protocol for purification of a rat blood serum protein fraction enriched in gamma-butyrobetaine esterase activity / L. Bagdoniene, D. Labeikyte, I. Kalviņš, B. Juodka, [et al.] // *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences Section B*. – 2009. – N 3 – P. 20-30.
60. Rat serum carboxylesterase partly hydrolyses gamma-butyrobetaine esters / L. Bagdoniene, D. Labeikyte, I. Kalviņš, V. Borutinskaite [et al.] // *Arh. Hig. Rada. Toksikol.* – 2009. – Vol. 60, N 2. – P. 147-156.
61. Significance of Mildronate for improvement of results of early rehabilitation results of neurological patients / A. Vetra, M. Shefere, I. Skarda, L. Matveja [et al.] // *Latvijas Arstu Zurnals*. – 1999. – N 12. – P. 33-37.
62. Moskalenko Y.E. Strategy for pharmacological correction of cerebral ischemia: Systemic approaches / Y.E. Moskalenko, B.V. Gaidar, V.E. Parfenov // *Kriegslein*, Oberpichler-Schwenk H. *Pharmacology of Cerebral Ischemia*. – Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1999.
63. The carnitine transporter SLC22A5 is not a general drug transporter, but it efficiently translocates mildronate / S. Grigat, C. Fork, M. Bach, S. Golz, A. Geerts [et al.] // *Drug Metab Dispos.* – 2009. – Vol. 37, N 2. – P. 330-337.
64. The plasma carnitine concentration regulates renal OCTN2 expression and carnitine transport in rats / R. Schürch, L. Todesco, K. Novakova, M. Mevissen [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 635, N 1-3. – P. 171-176.
65. Uptake of cardiovascular drugs into the human heart: expression, regulation, and function of the carnitine transporter OCTN2 (SLC22A5) / M. Grube, H.E. Meyer zu Schwabedissen, D. Präger, J. Haney [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, N 8. – P. 1114-1122.
66. Vaz F.M. Carnitine biosynthesis in mammals / F.M. Vaz, R.J.A. Wanders // *Biochem J*. – Vol. 361. – P. 417-429.

