

На правах рукописи

**ЖАВБЕРТ ЕКАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ  
АКТИВНОСТИ АНТИТЕЛ К ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЕ В  
РЕЛИЗ-АКТИВНОЙ ФОРМЕ ПРИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Томск – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» и Обществе с ограниченной ответственностью «Научно-производственной фирме «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук

**Дугина Юлия Леонидовна**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Суслов Николай Иннокентьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Новожеева Татьяна Петровна**, доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт психического здоровья», лаборатория клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, старший научный сотрудник

**Штарк Марк Борисович**, доктор биологических наук, профессор, академик РАН, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики», главный научный сотрудник

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.031.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» (634028, Томск, пр. Ленина 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» (адрес сайта: <http://www.pharmso.ru>)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор биологических наук

**Амосова Евдокия Наумовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Несмотря на то, что эректильная дисфункция (ЭД) не относится к заболеваниям, создающим угрозу жизни, она способна влиять на психический статус и качество жизни, как самого больного, так и его сексуального партнера. На настоящий момент более 50% мужчин, проживающих в городах в возрасте от 21 до 79 лет, страдают от ЭД [Хамзин, А.А., Фролов, Р.А., 2014; Thangadurai, P. et al., 2014]. К 2025 году численность больных с данным заболеванием достигнет 322 млн по всему миру [Costa, P. et al., 2003; Nicolosi, A. et al., 2003]. В России около 7–8 млн мужчин страдают данным заболеванием [Кротовский, Г.С., Зудин, А.М., 2003]. Факторами риска для развития ЭД служат: возраст, образ жизни, употребление лекарственных препаратов, наличие ряда заболеваний, например, таких как эндокринные и сердечно-сосудистые расстройства, травмы таза [Nusbaum, M.R. et al., 2002]. Психогенные факторы (стресс, депрессия, шизофрения, недостаточное сексуальное возбуждение) могут также являться причинами возникновения проблем с эрекцией [Simopoulos, E.F., Trinidad, A.C., 2013; Tran, J.K. et al., 2015; Rajkumar, R.P., Kumaran, A.K., 2015]. Была выявлена связь между возникновением ЭД и артериальной гипертензией, сахарным диабетом и атеросклерозом [Tamás, V., Kempler, P., 2014; Skeldon, S.C. et al., 2015].

Современная фармакотерапия ЭД насчитывает большой арсенал средств, начиная от лекарственных препаратов и заканчивая хирургическим вмешательством. Выбор метода лечения определяется причиной заболевания и возможностью ее устранения [Heidelbaugh, J.J., 2010]. В большинстве случаев начинают лечение с назначения пероральных ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) [Wespes, E. et al., 2002]. Препараты данной группы эффективны в 40-95% случаев в зависимости от причины возникновения ЭД и тяжести заболевания [Paick, J.S. et al., 2008; Пушкарь, Д.Ю. и др., 2005; Carson, C.C. et al., 2004; Hellstrom, W. et al., 2002; Montorsi, F. et al., 2003]. Из литературы известно, что примерно 50% мужчин отказываются от систематического приема ингибиторов ФДЭ-5 в процессе лечения по разным причинам [Shah, K. et al., 2003; Shear, K. et al., 2004]. Кроме того, при наличии таких сопутствующих заболеваний, как диабет, болезнь Паркинсона, сердечно-сосудистые заболевания, при назначении препаратов для лечения ЭД необходимо учитывать безопасность совместного применения препаратов данной группы и препаратов, используемых для лечения основного заболевания [Artom, N. et al., 2015]. Особенно проблема взаимодействия лекарственных средств актуальна при совместном приеме ингибиторов ФДЭ-5 с нитратами [Udeoji, D.U., Schwarz, E.R., 2014]. Таким образом, актуальной задачей терапии ЭД является поиск не только эффективных препаратов для лечения ЭД, но и препаратов, благотворно влияющих на течение сопутствующих заболеваний и имеющих высокую безопасность.

Одной из потенциальных мишеней фармакотерапии ЭД является оксид азота (NO) – один из наиболее важных биологических медиаторов, вовлеченный во множество физиологических и патофизиологических процессов. NO играет одну из ведущих ролей в процессе эрекции. Согласно современным представлениям, его роль сводится к воздействию на гуанилатциклазу, что приводит к её активации и накоплению циклического гуанидинмонофосфата (цГМФ), непосредственно осуществляющего релаксацию. Механизмы, лежащие в основе развития эректильной дисфункции и затрагивающие снижение биодоступности NO в пенисе, включают: снижение активности и выработки эндотелиальной NO синтазы (eNOS), нарушение фосфорилирования eNOS, повышение разрушения NO реактивными формами кислорода или окисленным липопротеином низкой плотности, разобщение eNOS, снижение уровня кофакторов и субстрата eNOS, недостаточное взаимодействие eNOS с регуляторными белками, усиленное взаимодействие с сократительным сигнальным путем.

**Степень разработанности.** В настоящий момент ЭД является широко распространенным заболеванием [Хамзин, А.А., Фролов, Р.А., 2014; Thangadurai, P. et al., 2014]. Проблема терапии ЭД обусловлена в большинстве случаев наличием сопутствующих заболеваний, например, таких как сахарный диабет, сердечнососудистые заболевания, простатит и т.д. и необходимостью совмещать прием нескольких препаратов [Artom, N. et al., 2015]. Это приводит к нежелательным лекарственным взаимодействиям, отсутствию эффекта от терапии и возникновению дополнительных побочных явлений, благодаря чему усугубляется течение, как основного заболевания, так и ЭД. Анализ литературы показал, что, хотя данная проблема и достаточно хорошо освещена в научных изданиях, ряд исследований носит противоречивый характер, а необходимость поиска и разработки новых эффективных препаратов для лечения ЭД, не отягощающих течение основного заболевания, остается актуальной.

**Цель исследования.** Целью настоящей работы явилось изучение фармакологической активности и механизмов действия антител к эндотелиальной NO-синтазе в релиз-активной форме (АТ к NOS в РА) в эксперименте.

**Задачи исследования:**

1. Изучить влияние АТ к NOS в РА на половое поведение половозрелых крыс-самцов со сниженной половой активностью, с сезонным и возрастным угнетением половой функции.
2. Изучить влияние АТ к NOS в РА на артериальное давление в условиях гипертензии (сток крыс с наследственной гипертензией) и гипотензии (вызванной введением нитроглицерина).
3. Изучить антидепрессивные и анксиолитические свойства АТ к NOS в РА в экспериментальных моделях тревоги и депрессии.
4. Изучить влияние АТ к NOS в РА на развитие хронического асептического воспаления предстательной железы у крыс.

5. Изучить механизм действия АТ к NOS в РА и его влияние на каскад «NO-синтаза-NO-гуанилатциклаза-цГМФ» в эксперименте.

**Научная новизна.** Впервые экспериментально показано стимулирующее действие эффективной дозы АТ к NOS в РА на половую мотивацию и копулятивное поведение посредством влияния на каскад «NO-синтаза-NO-гуанилатциклаза-цГМФ». Впервые показано положительное влияние препарата на артериальное давление в условиях гипертензии и отсутствие дополнительного снижения давления при совместном приеме с нитратами. Впервые показано наличие у препарата антидепрессивных и анксиолитических свойств и доказана эффективность в условиях экспериментальной модели хронического простатита с предотвращением развития атрофических процессов и улучшением функционального состояния железы.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В результате проведенной работы выявлено, что препарат оказывает стимулирующее действие на половую мотивацию и копулятивное поведение посредством влияния на каскад «NO-синтаза-NO-гуанилатциклаза-цГМФ». В условиях гипертензии препарат оказывает положительное влияние на артериальное давление, при совместном приеме с нитратами не вызывает дополнительного снижения давления. Выявлено наличие у препарата психотропной активности, а именно, антидепрессивной и анксиолитической, и доказана эффективность в условиях экспериментальной модели хронического простатита. Материалы экспериментальных исследований вошли в комплект документов, представленных в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации (РФ) с целью разрешения препарата к широкому медицинскому применению в РФ (Регистрационное удостоверение Р N000374/01 от 26.07.2007), и вошли в пакет документов, предоставленных в Министерства здравоохранения Азербайджана, Камбоджи, Таджикистана, Мексики, Молдовы, Белоруссии, Украины, Армении, Вьетнама, Грузии, Туркменистана, Узбекистана, Кыргызстана, Казахстана с целью разрешения препарата к широкому медицинскому применению в данных странах.

**Методология и методы исследования.** Согласно поставленным задачам выбраны современные высокоинформативные методические подходы. В качестве объекта исследования использовано 893 крысы обоего пола различных сток. Исследования проводились согласно методическому «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [Москва, 2000, 2005]; поскольку в России и за рубежом отсутствуют официальные рекомендации по изучению половой активности, копулятивное поведение и сексуальную мотивацию экспериментальных животных изучали по методике Буреша Я. и др., (1991) и по методике Ågmo A. (1997, 2004).

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. АТ к NOS в РА оказывают стимулирующее влияние на копулятивное поведение крыс в условиях сезонного угнетения половой функции. АТ к NOS в РА стимулируют сексуальную побудительную мотивацию в условиях выраженного возрастного снижения копулятивной функции крыс-самцов и сексуальную побудительную мотивацию и копулятивную функцию половозрелых крыс-самцов со сниженной половой функцией, причем эффект препарата обусловлен генетическими особенностями стока крыс.

2. Прием АТ к NOS в РА крысами стока НИСАГ (сток крыс с наследственной гипертензией) вызывает снижение артериального давления. У нормотензивных крыс при приеме АТ к NOS в РА на фоне приема нитроглицерина не наблюдается усиления снижения артериального давления под влиянием последнего и не отмечается изменений гемодинамических показателей.

3. АТ к NOS в РА оказывают системное действие, препарат проявляет антидепрессивный и анксиолитический эффект.

4. АТ к NOS в РА способствуют уменьшению развития атрофических процессов в предстательной железе, увеличению функциональной активности железы, не вызывая при этом развития склеротических изменений ткани органа.

5. В основе фармакологических эффектов препарата АТ к NOS в РА лежит влияние на каскад «NO-синтаза-NO-гуанилатциклаза-цГМФ».

**Степень достоверности и апробации результатов.** Высокая степень достоверности результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала, полученного с использованием современных методов и методических подходов, соответствующих поставленным задачам. Выводы, сформулированные в диссертации, подтверждены экспериментальным материалом, анализом литературы, точностью статистической обработки полученных результатов.

Материалы диссертации были представлены на VI Международной конференции «Клинические исследования лекарственных средств» (Москва, 2007), XV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2008), Международном междисциплинарном симпозиуме «От экспериментальной биологии к превентивной и интегративной медицине» (Судак, 2007), VI и VII Международном конгрессе «Доказательная медицина – основа современного здравоохранения» (Хабаровск, 2007, 2008), XVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2009), V конгрессе «Мужское здоровье» (Кисловодск, 2009), XVII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2010), 5-ой Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Москва, 2009), 11-th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference

«Stress and behavior» (St-Peterburg, 2009), IX Международном конгрессе «Доказательная медицина – основа современного здравоохранения» (Хабаровск, 2010), IX национальном научно-медицинском конгрессе «Здоровье человека» под девизом «Армения – Россия – медицина без границ» (Ереван, 2010).

**Публикации.** По материалам проведенных исследований опубликовано 29 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 2 статьи в зарубежных изданиях.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, списка используемой литературы. Работа иллюстрирована 8 рисунками и 20 таблицами. Библиографический указатель включает 406 источников, из них 60 отечественных, 346 иностранных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы.

**В первой главе** проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме исследования. В первом разделе описаны механизмы эрекции и патологические изменения, наблюдающиеся при развитии эректильной дисфункции, изложены основные подходы к лечению данного заболевания. Описан подход применения препаратов нового класса на основе релиз-активных антител в лечении различных заболеваний.

**Вторая глава** диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования. В эксперименте было использовано 893 крыс обоего пола: 237 аутбредных белых крыс-самцов и 177 аутбредных белых крыс-самок, 60 крыс-самцов стока Wistar, полученных из питомника НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (Томск), 120 аутбредных белых крыс-самцов из питомника РАМН «Столбовая» (Московская область), 40 крыс-самцов стока НИСАГ полученных из питомника ГУ НИИ цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск), 52 крыс-самцов стока Fisher 344, полученных из NIA (Bethesda, MD, США), 80 крыс-самцов стока Fisher 344, полученных из В&К (Sollentuna, Швеция) и 96 крыс-самцов и 31 крыса-самка стока Wistar, полученных из В&К (Sollentuna, Швеция). Животные содержались в соответствии с международными правилами, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [European Convention, 1986], в условиях вивария при свободном доступе к воде и корму при стандартном освещении и комнатной температуре окружающей среды.

В работе исследовали спектр фармакологической активности и механизм действия антител к эндотелиальной NO-синтазе в релиз-активной форме, которую вводили внутривенно с помощью зонда. В качестве препаратов

сравнения использовали: силденафила цитрат (Viagra, Pfizer, Великобритания; США; Франция), амитриптилин (ОАО «Дальхимфарм», Россия), диазепам (Седуксен, ЗАО «Гедеон Рихтер-Рус»), лозартан (Белмедпрепараты РУП, Республика Беларусь), Serenoa repens (Простамол-уно, «Берлин-Хеми АГ»/Менарине Групп), которые вводили внутривенно.

Поскольку в России и за рубежом отсутствуют официальные рекомендации по изучению половой активности, копулятивное поведение и сексуальную мотивацию экспериментальных животных изучали по методике Буреша Я. и др., 1991 и по методике Ågmo A. (1997, 2003, 2004). Изучение влияния АТ к NOS в РА на половое поведение крыс-самцов велось в трех направлениях: на молодых крысах-самцах с угнетением полового поведения, вызванным сезонными колебаниями (зимний период) [Буреш Я. и др., 1991]; на старых крысах-самцах с возрастным угнетением полового поведения [Буреш Я. и др., 1991; Ågmo A., 1997; Ågmo A. et al., 2004]; на молодых крысах-самцах со сниженной половой функцией, отобранных в соответствии с методикой Ågmo A. и др. (2004). Исследование половой мотивации и копулятивного поведения молодых крыс-самцов со сниженной половой функцией проводилось по методике Ågmo A. [Ågmo A., 1997; Ågmo A. et al., 2004].

В исследованиях полового поведения по методике Буреш Я. и др. (1991) самцов ссаживали с самками в стадии эструс, вызванной введением фолликулина (0,05% раствор, 0,02 мг/кг/сут, в течение 4 дней), и в течение 15 мин измеряли латентный период садки (время между предъявлением самки и первой садкой), количество садок и количество спариваний.

При оценке копулятивного поведения по методике, предложенной Ågmo A. (1997) с помощью местного программного обеспечения измеряли следующие параметры: латентный период садки (промежуток времени между знакомством с самкой и первой садкой); латентный период интромиссии (промежуток времени от знакомства с самкой до первой садки с вагинальным проникновением, интромиссией); латентный период эякуляции (промежуток времени от первой интромиссии до эякуляции); постэякуляторный интервал (время от эякуляции до последующей интромиссии); количество садок и интромиссий. Также был подсчитан коэффициент интромиссии (количество интромиссий/(количество садок + количество интромиссий)) и межинтромиссионный интервал (латентный период эякуляции/количество интромиссий). По данным видеозаписи оценивали, в случае, когда это было возможно, длину эрегированного пениса, выступающего из крайней плоти во время садки и/или интромиссии или эякуляции.

В основе методики изучения половой мотивации по методике Ågmo A. [Ågmo A. et al., 2004] лежит анализ предпочтений экспериментальных животных находиться в зоне стимуляции самца или самки. Экспериментального самца помещают в экспериментальную камеру, сообщающуюся с двумя клетками, в которых находились самка в стадии эструс



и половозрелый самец – побудительные стимулы. В течение 10 мин фиксировали все перемещения животного по камере, а затем анализировали время, проведенное вблизи самки (T1), вблизи контрольного самца (T2), число визитов в соответствующие зоны, двигательную активность. Критерием влияния на сексуальную мотивацию является увеличение коэффициента предпочтения, отдаваемого самке по сравнению с самцом (отношение  $T1/(T1+T2)$ ), и увеличение времени T1.

Влияние АТ к NOS в РА на генеративную функцию исследовали в соответствии с требованиями «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [Москва, 2000] и рекомендациями Саноцкого И.В. (1970) и оценивали по показателям полового поведения, оплодотворяющей функции и сперматогенеза.

Парное половое поведение крыс изучали в открытом поле по методике Буреш Я. и др. [Буреш Я. и др., 1991].

При изучении влияния на сердечно-сосудистую систему нормотензивных крыс оценивали основные показатели системной гемодинамики: минутный объем крови, ударный объем, среднее артериальное давление, центральное венозное давление, общее периферическое сопротивление и частоту сердечных сокращений.

Крысы с наследственно обусловленной стресс-чувствительной артериальной гипертонией (сток НИСАГ), выведенные в ГУ НИИ цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск), служили моделью исследования при изучении влияния АТ к NOS в РА в условиях артериальной гипертензии, поскольку являются адекватной моделью артериальной гипертензии у человека и характеризуются комплексом проявлений данного заболевания (в покое уровень систолического артериального давления повышен в среднем до 160-170 мм рт. ст., в условиях мягкого эмоционального стресса - до 200 мм рт.ст.).

Антидепрессивную активность изучали в тесте вынужденного плавания [Porsolt R.D. et al., 1978; Андреева Н.И., 2000] и его модификации [Nomura S. et al., 1982]. Оценку анксиолитического действия АТ к NOS в РА проводили в конфликтной ситуации [Vogel J.R. et al., 1971] в соответствии с методикой, разработанной ГНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН (Москва) [Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, 2000, 2005; Молодавкин Г.М., Воронина Т.А., 1995]. Для оценки тревожности крыс была использована модель приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) [Pellow S., File S.E., 1986].

Хронический простатит модулировали путем накладывания шелковой лигатуры на переднюю долю предстательной железы под наркозом (тиопентал в дозе 60 мг/кг, внутривенно).

При изучении механизма действия в кавернозных телах определяли активность NO-синтазы и производных NO, и уровень цГМФ. Содержание производных NO (нитратов и нитритов) определяли с помощью стандартного

набора (colorimetric assay for nitric oxide, Oxford Biomedical research, США), активность NOS - стандартного набора (Colorimetric NOS assay kit, Calbiochem, Великобритания). Для определения цГМФ использовали стандартный набор (сGMP enzymeimmunoassay Biotrak System, Amersham Biosciences, Великобритания).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических (ANOVA, тест Манна-Уитни, тест Вилкоксона) методов в программе Statistica 6.1. Сравнение долей осуществляли с помощью теста  $\chi^2$ .

**Третья глава** диссертации посвящена описанию результатов исследования по изучению влияния АТ к NOS в РА на половое поведение крыс-самцов (с сезонным и возрастным угнетением половой функции и молодых половозрелых крыс-самцов со сниженной половой функцией), на артериальное давление гипотензивных (на фоне приема нитроглицерина) и гипертензивных крыс (сток крыс с наследственной гипертензией). Приведено описание изучения психотропной активности препарата (антидепрессивный и анксиолитический эффект) и влияния АТ к NOS в РА на развитие хронического асептического воспаления предстательной железы у крыс. Описано влияние на каскад «NO-синтаза-NO-гуанилатциклаза-цГМФ» в эксперименте. Полученные данные представлены в виде таблиц и рисунков.

**Четвертая глава** диссертационной работы посвящена обсуждению полученных результатов исследования с привлечением данных литературы.

**Влияние АТ к NOS в РА на половое поведение половозрелых крыс-самцов: со сниженной половой активностью, с сезонным и возрастным угнетением половой функции.**

Первоочередной задачей доклинических фармакологических исследований АТ к NOS в РА была оценка влияния препарата на половое поведение крыс-самцов. Во всех моделях полового поведения было показано стимулирующее действие АТ к NOS в РА на копулятивное поведение и сексуальную мотивацию крыс.

В исследовании, проведенном по методике Буреша Я. и др. (1991) при курсовом введении в течение 5 дней АТ к NOS в РА в дозе 3 мл/кг в условиях сезонного угнетения половой функции, в дозе 2,3 мл/кг в условиях возрастного (физиологического) угнетения половой функции была отмечена способность препаратов стимулировать копулятивное поведение самцов (Рисунок 1,2).

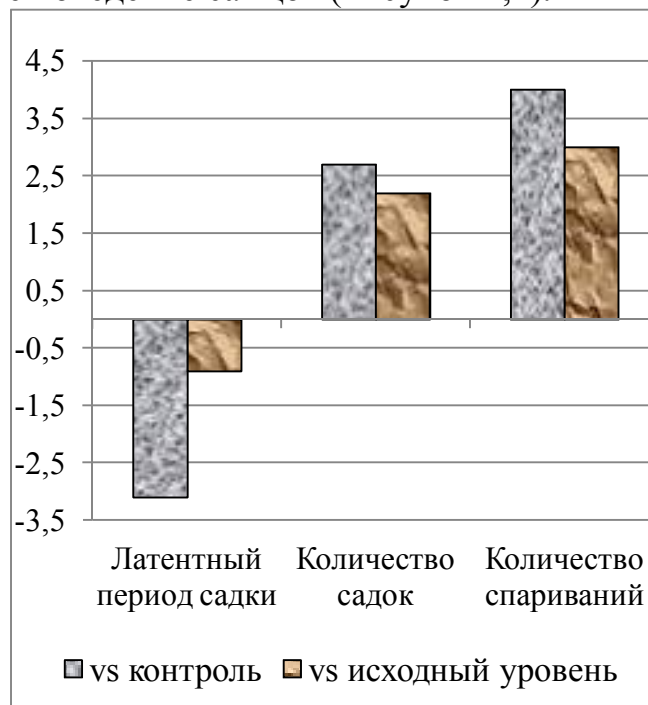
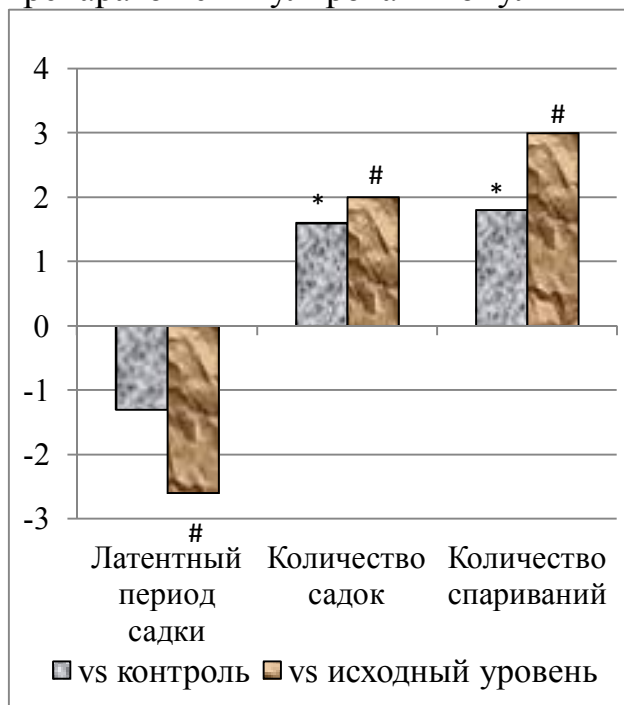


Рисунок 1 – Влияние АТ к NOS в РА на показатели полового поведения по методике Буреша Я. и др., 1991 в условиях сезонного угнетения.

Рисунок 2 – Влияние АТ к NOS в РА на показатели полового поведения по методике Буреша Я. и др., 1991 в условиях возрастного угнетения.

Примечание: \* – отличие от группы контроля статистически значимо при  $p < 0,05$ ; # – отличие от исходного уровня статистически значимо при  $p < 0,05$ .

В условиях возрастного угнетения половой функции в группе животных, получавших АТ к NOS в РА, у 55,5% животных статистически значимо повышалась условная характеристика половой активности ( $p < 0,05$ ), в контроле данный показатель равнялся нулю.

В исследовании, проведено в соответствии с методикой Ågmo A. (1997), у крыс стока Fisher 344 в возрасте 19,5 месяцев, ни АТ к NOS в РА в дозах 2,2 мл/кг и 6,6 мл/кг, ни силденафила цитрат в дозе 3 мг/кг при пероральном введении в течение 4-х недель не влияли на копулятивное поведение животных. При изучении влияния препарата в дозах 3 и 9 мл/кг в течение 4 недель на половое поведение молодых крыс стоков Fisher 344 и Wistar было отмечено, что данные две стока крыс изначально различались по половой активности и соответственно препараты (АТ к NOS в РА и силденафила цитрат) оказывали на них различное действие. Крысы стока Fisher 344 имели более высокий уровень сексуальной побудительной мотивации, чем крысы стока Wistar, и по коэффициенту предпочтения, и по времени, проведенному в близости с сексуально восприимчивой самкой. Крысы стока Wistar характеризовались более высоким уровнем общей активности. По литературным данным, в тесте «открытое поле» крысы стока Fisher 344 проявляют более низкую активность по сравнению с крысами стока Wistar [Van der Staay F.J. et al., 1996; Tang X.D. et al., 2005].

Несмотря на различие сексуальной мотивации у крыс стоков Fisher 344 и Wistar, их копулятивное поведение было практически одинаковым. Это еще раз подтверждает, что сексуальное поведение и копулятивные фиксированные комплексы действий обусловлены независимыми механизмами [Ågmo A., 1999, 2007] и при оценке влияния препаратов на половую активность следует оценивать оба компонента полового поведения.

АТ к NOS в РА в дозе 9 мл/кг и силденафила цитрат в дозе 3 мг/кг статистически значимо повышали коэффициент интромиссии (основной показатель половой функции) у крыс стока Fisher 344 в 2,6 и 2 раза, соответственно (по сравнению с контролем,  $p < 0,05$ ) (Рисунок 3). Положительный эффект обоих препаратов подтверждается и их влиянием, хоть и недостоверным, на длину пенисов. При эякуляции АТ к NOS в РА по сравнению с контролем в дозе 9 мл/кг увеличивали длину пенисов на 8,6%, а силденафила цитрат – на 13%. У крыс стока Wistar не наблюдалось влияния исследуемых препаратов на коэффициент интромиссии (Рисунок 4).

В результате исследования влияния АТ к NOS в РА в дозах 3 и 9 мл/кг в течение 4 недель на половую мотивацию молодых крыс стоков Fisher 344 и Wistar выявлено, что АТ к NOS в РА (3 мл/кг) и силденафила цитрат (3 мг/кг) оказывали стимулирующее влияние на сексуальную мотивацию крыс Wistar, но не крыс стока Fisher 344, обладающих невысокой мотивацией (Рисунок 5, 6).

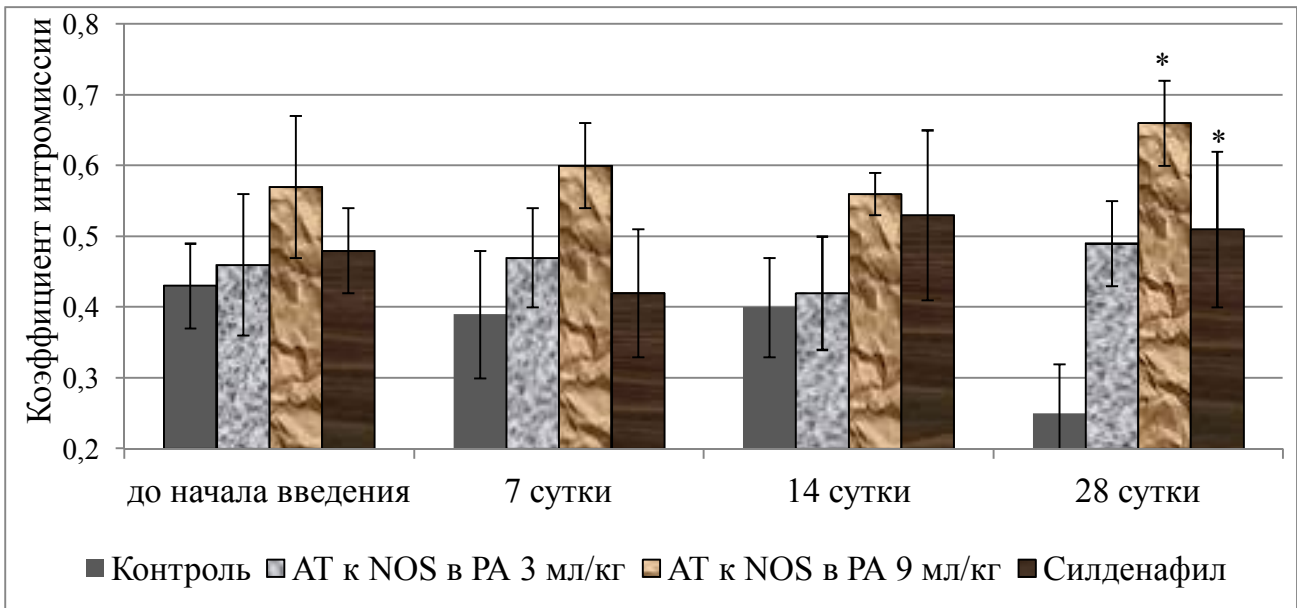


Рисунок 3 – Влияние АТ к NOS в РА и силденафила цитрата на коэффициент интромиссии у крыс стока Fisher 344,  $M \pm m$

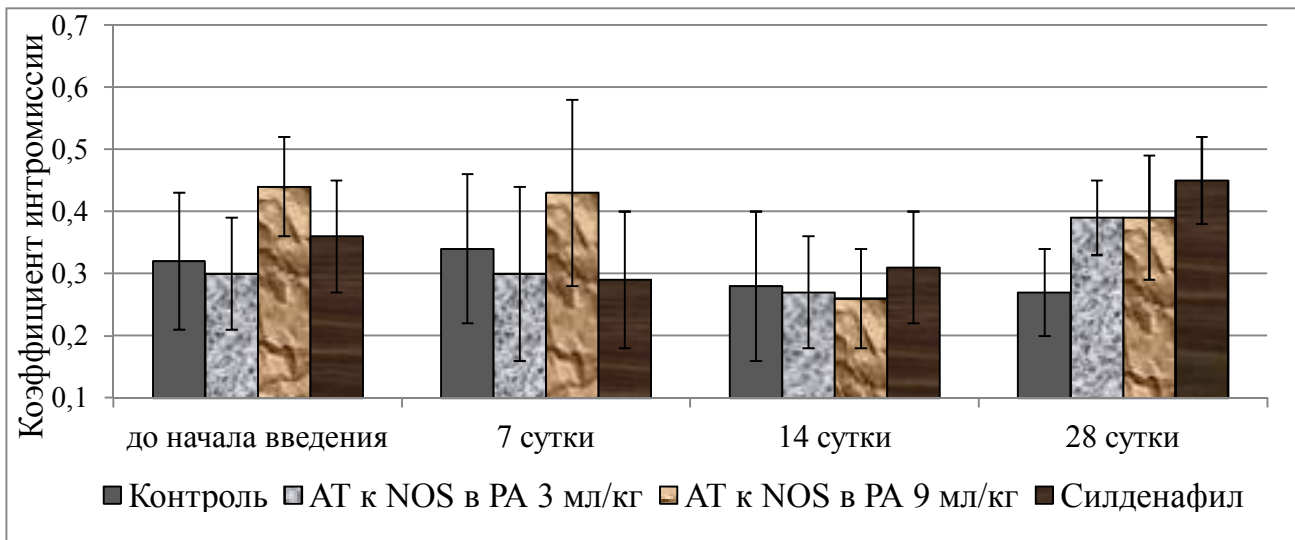


Рисунок 4 – Влияние АТ к NOS в РА и силденафила цитрата на коэффициент интромиссии у крыс стока Wistar,  $M \pm m$

Примечание: \* – отличие от группы контроля статистически значимо при  $p < 0,05$ .

Полученные данные позволяют утверждать, что препараты не влияют на сексуальную побудительную мотивацию при её изначально высоком уровне, но повышают этот уровень, если он изначально низок. Это предположение совпадает с результатом исследования силденафила цитрата и АТ к NOS в РА на старых крысах самцах стока Fisher 344 с очень низким исходным уровнем сексуальной побудительной мотивации.

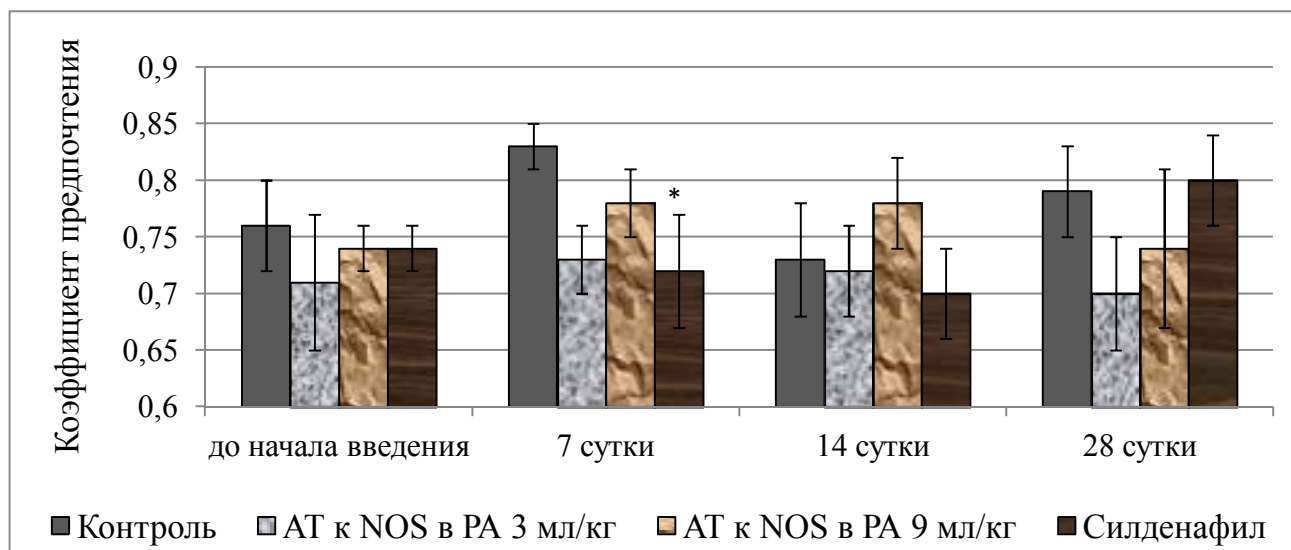


Рисунок 5 – Влияние АТ к NOS в РА и силденафила цитрата на коэффициент предпочтения у крыс стока Fisher 344,  $M \pm m$

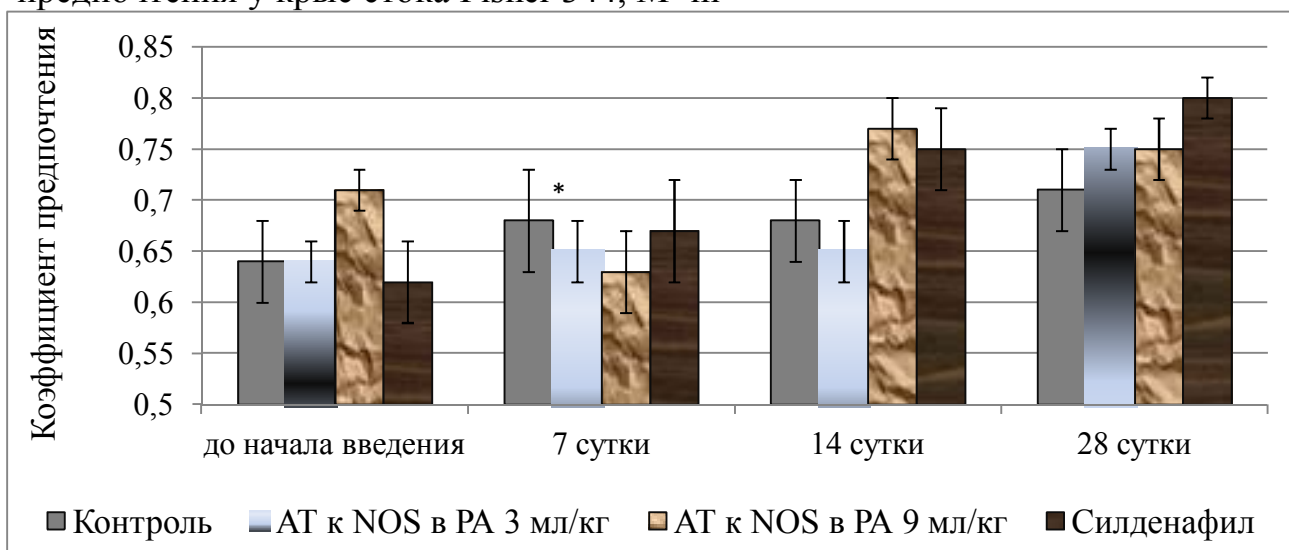


Рисунок 6 – Влияние АТ к NOS в РА и силденафила цитрата на коэффициент предпочтения у крыс стока Wistar,  $M \pm m$

Примечания: \*–отличие от группы контроля статистически значимо при  $p < 0,05$ .

При введении АТ к NOS в РА в дозе 6,6 мл/кг и силденафила цитрата в дозе 3 мг/кг было отмечено статистически значимое увеличение коэффициента предпочтения по сравнению с исходным уровнем (Рисунок 7). При введении АТ к NOS в РА в дозе 6,6 мл/кг коэффициент предпочтения на 28 день введения препаратов был статистически значимо выше, чем в контроле (на 80%) ( $p < 0,05$ ); в группе силденафила цитрата отмечена тенденция к увеличению коэффициента предпочтения относительно контроля (60%).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что исходный уровень мотивации является определяющим фактором эффективности препарата.

В многочисленных клинических исследованиях показана эффективность АТ к NOS в РА в лечении ЭД, в том числе, на фоне таких заболеваний, как ИБС, артериальной гипертензии, сахарного диабета [Шаплыгин Л.В., Алисейко

С.В., 2006; Неймарк А.И. и др., 2007; Муталова Э.Г. и др., 2006; Мазо Е.Б. и др., 2007].

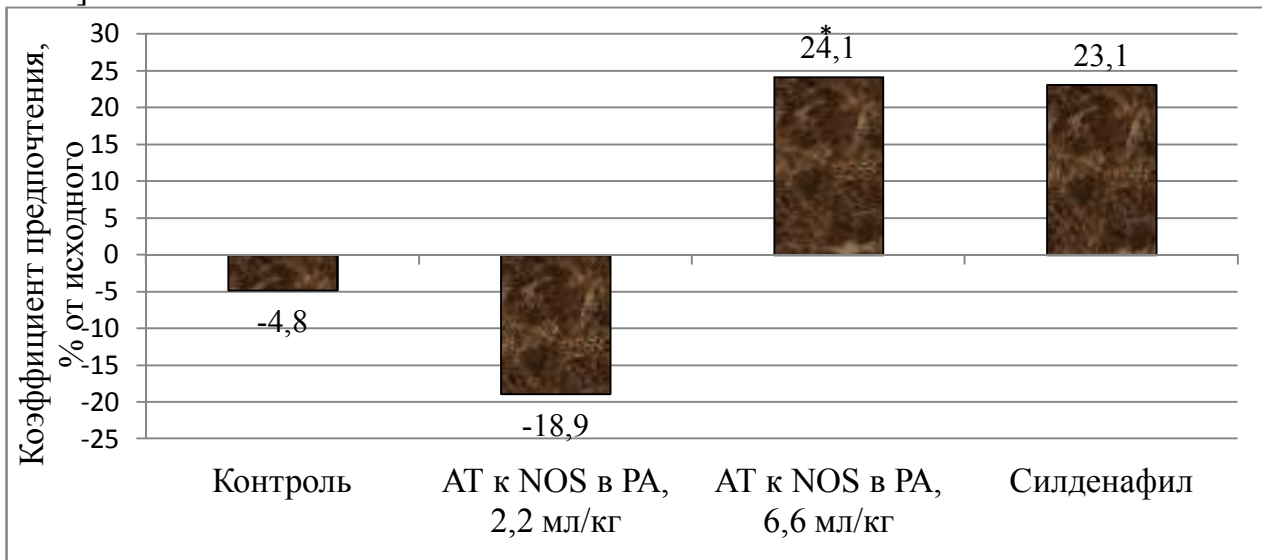


Рисунок 7 – Влияние АТ к NOS в РА и силденафила цитрата на сексуальную мотивацию старых крыс-самцов стока Fisher 344,  $M \pm m$

Примечания: \* – отличие от группы контроля статистически значимо при  $p < 0,05$ .

Также отмечена зависимость эффекта препарата от генетических особенностей организма. При исследовании зависимости эффективности терапии АТ к NOS в РА у больных эректильной дисфункцией от наличия одного из полиморфных аллелей гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS III) в локусах *eNOS4a/4b* и *Glu298Asp* выявлена зависимость эффекта АТ к NOS в РА от генотипа пациентов. У пациентов с генотипом *4b/4b* и *Asp298/Asp298* NOSIII наблюдалась наименьшая активность АТ к NOS в РА, а у пациентов с генотипом *4a/4b* и *Glu298/Asp298* NOSIII эффект был максимальным [Дугина Ю.Л. и др., 2006; Zhavbert E.S. et al., 2008].

При изучении влияния АТ к NOS в РА на сперматогенез и оплодотворяющую функцию самцов крыс было выявлено положительное влияние препарата на сперматогенез и процессы зачатия. При введении АТ к NOS в РА в дозе 15 мл/кг общее количество сперматозоидов увеличивалось на 34,1% по сравнению с контролем ( $p > 0,05$ ). АТ к NOS в РА в дозе 3 мл/кг снижали на 14,6% ( $p < 0,05$ ) количество патологических форм сперматозоидов. Морфометрическое исследование гонад показало, что введение АТ к NOS в РА в дозе 3 мл/кг приводило к значительному уменьшению числа канальцев со слущенным эпителием (на 50%,  $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о наличии положительного влияния препарата на продуктивность сперматогенеза. Введение АТ к NOS в РА в дозе 15 мл/кг способствовало повышению оплодотворяющей способности самцов – отмечалось возрастание индекса беременности в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ), а в дозе 3 мл/кг – к снижению постимплантационной гибели на 81,3% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. Полученные в доклиническом исследовании данные были подтверждены в клинических исследованиях [Громенко Д.С., Громенко Ю.Ю., 2006].

### Влияние АТ к NOS в РА на половое поведение половозрелых крыс-самок

При изучении влияния АТ к NOS в РА в дозе 6 мл/кг в течение 5 дней на половое поведение самок показано, что препарат стимулирует сексуальную активность самок. Так активными (то есть осуществлявшими реакции лордоза) в опытной группе были 92,0% самок, что на 37,9% больше, чем в контроле, не имели агрессии по отношению к самцу 85,0% крыс, что на 9,6% меньше, чем в контроле. Лордоз без садки наблюдался у 15,4% самок (в контроле - 0%), был выявлен продолжительный лордоз у 7,7% животных, в контроле данный показатель равнялся нулю.

### Влияние АТ к NOS в РА на артериальное давление в условиях гипер- и гипотензии

Однократное и курсовое введение в течение 5 дней АТ к NOS в РА в дозе 6,6 мл/кг не вызывало изменения основных гемодинамических параметров у нормотензивных крыс на фоне приема нитроглицерина (за исключением снижения общего периферического сопротивления после однократного введения). При этом АТ к NOS в РА, введенные в течение 10 дней пер ос в дозе 2,2 мл/кг, снижали артериальное давление (АД) у гипертензивных крыс (Рисунок 8).

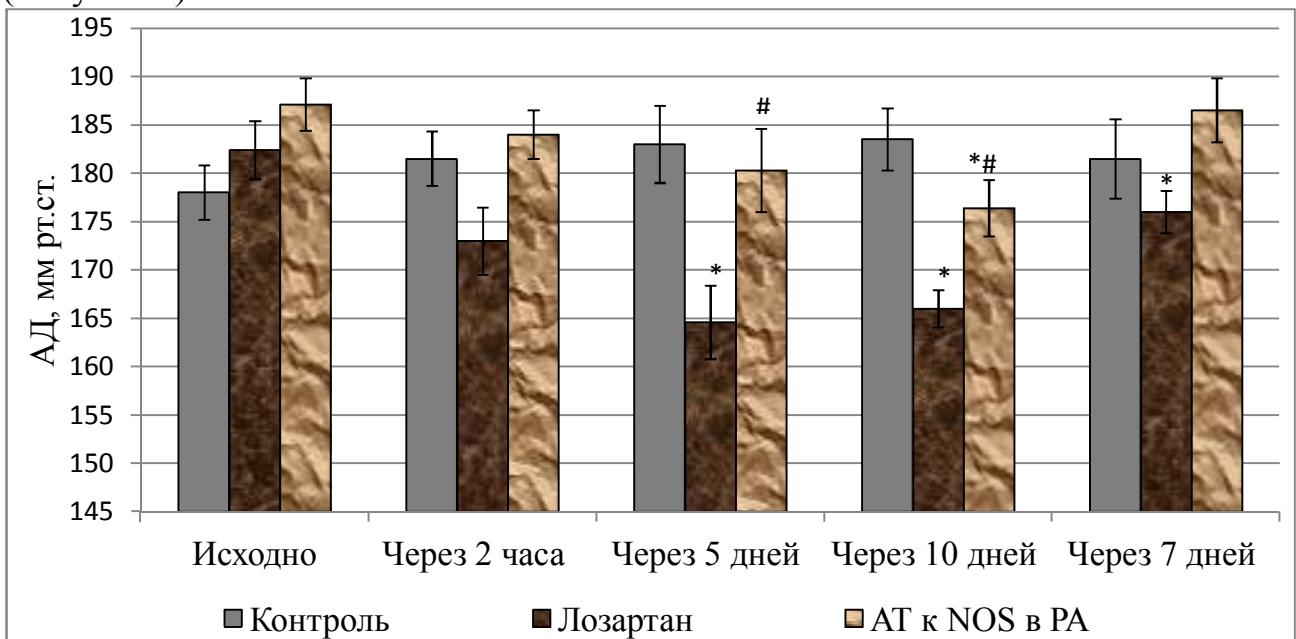


Рисунок 8 – Влияние АТ к NOS в РА (6,6 мл/кг) и лозартана (10 мг/кг) на динамику АД у крыс стока НИСАГ, мм рт.ст.,  $M \pm m$

Примечания: \*—отличие от группы контроля статистически значимо при  $p < 0,05$ ; # – отличие от группы лозартана статистически значимо при  $p < 0,05$ .

Результаты клинических исследований подтверждают полученные в эксперименте данные. На фоне кардиотропной терапии и приема АТ к NOS в РА у больных ИБС со стенокардией напряжения повысилась переносимость



физической нагрузки, снизилось количество приступов стенокардии при легкой и умеренной физической нагрузке, отмечено усиление коронарного микроциркуляторного кровотока. У больных гипертонической болезнью дополнение гипотензивной терапии приемом АТ к NOS в РА способствовало улучшению микроциркуляции и снижало выраженность ЭД [Неймарк А.И. и др., 2008].

### Антидепрессивный и анксиолитический эффект АТ к NOS в РА

АТ к NOS в РА помимо периферического действия обладают системной активностью. Так, выявлены психотропные эффекты АТ к NOS в РА - анксиолитическое и антидепрессивное действие. По выраженности анксиолитической активности АТ к NOS в РА в дозе 4 мл/кг не уступают диазепаму в дозе 2 мг/кг. В тесте конфликтной ситуации по Vogel в отличие от АТ к NOS в РА, диазепам снижает двигательную активность животных на 39,3% при однократном введении и на 42,1% при курсовом введении (vs контроль,  $p < 0,05$ ) (Рисунок 9,10). Отсутствие отрицательного влияния на двигательную активность является важным преимуществом АТ к NOS в РА перед диазепамом. В ПКЛ и АТ к NOS в РА и диазепам увеличивали число выходов в открытые рукава и время пребывания в них (Рисунок 11,12), в контроле данные показатели равнялись нулю.

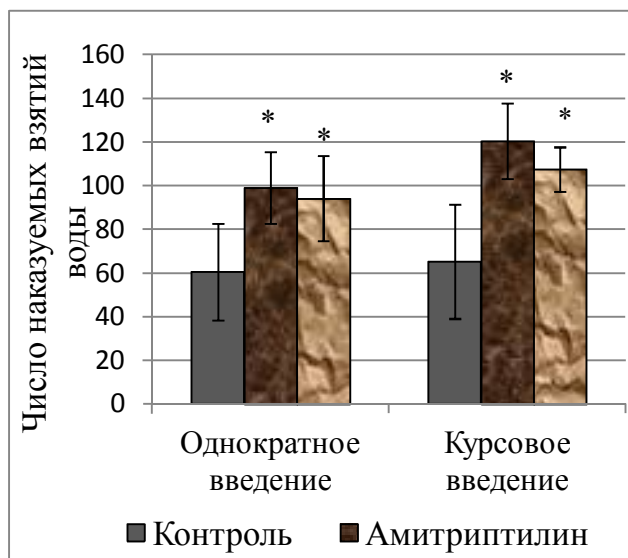


Рисунок 9 – Влияние АТ к NOS в РА и диазепам на число наказуемых взятий воды в конфликтной ситуации у крыс,  $M \pm m$

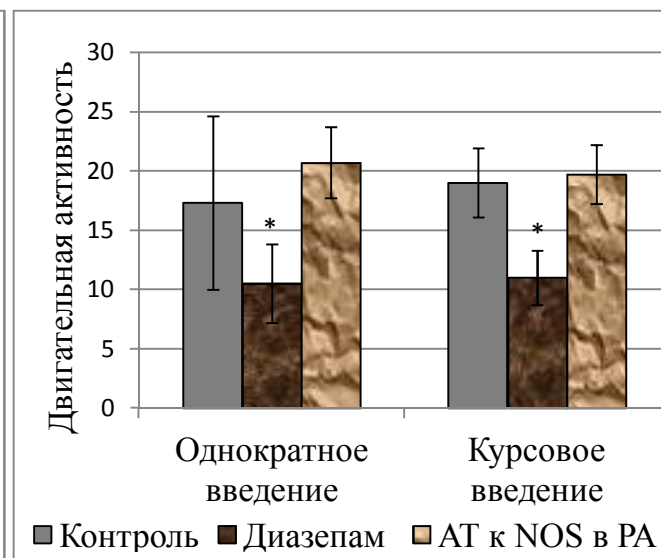


Рисунок 10 – Влияние АТ к NOS в РА и диазепам на двигательную активность в конфликтной ситуации у крыс,  $M \pm m$

Примечание: \* – отличие от группы контроля статистически значимо при  $p < 0,05$ .

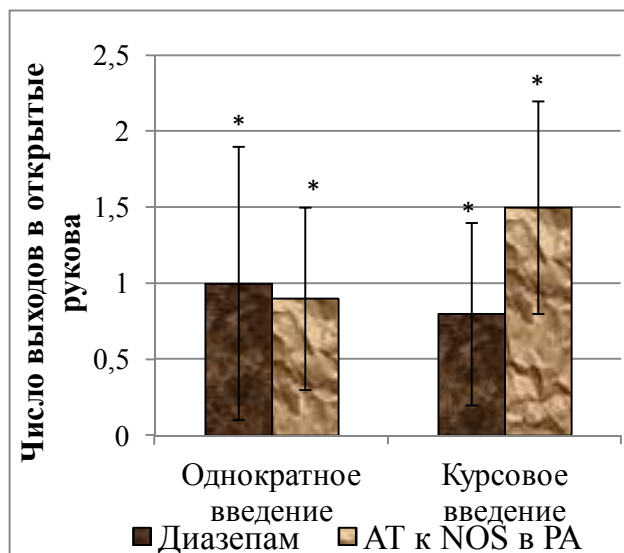
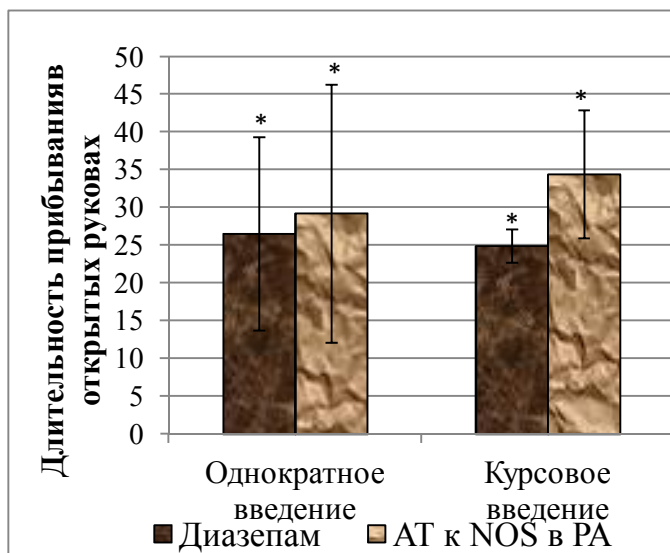


Рисунок 11 – Влияние препаратов АТ к NOS в РА и диазепам на длительность пребывания в открытых рукавах в ПКЛ,  $M \pm m$

Рисунок 12 – Влияние препаратов АТ к NOS в РА и диазепам на число выходов в открытые рукава в ПКЛ,  $M \pm m$

Примечание: \* – отличие от группы контроля статистически значимо при  $p < 0,05$ .

В тесте поведенческого отчаяния по Porsolt и его модификации со свободно вращающимися колесами по Nomura эффект АТ к NOS в РА в дозе 4 мл/кг был сопоставим с эффектом amitriptyline в дозе 10 мг/кг (Таблица 13-15).

Доказательством системного действия АТ к NOS в РА в клинических исследованиях являются, наряду с восстановлением эрекции, повышение либидо и оргазма, удовлетворенности половым актом, улучшения, в связи с этим, настроения. Наилучшие результаты монотерапии АТ к NOS в РА по различным критериям «удовлетворенности половым актом» отмечаются при психогенной, нейрогенной и артериальной половой дисфункции [Шаплыгин Л.В., Алисейко С.В., 2006; Корниенко А.М., Гурженко Ю.Н., 2006; Мазо Е.Б. и др., 2005].

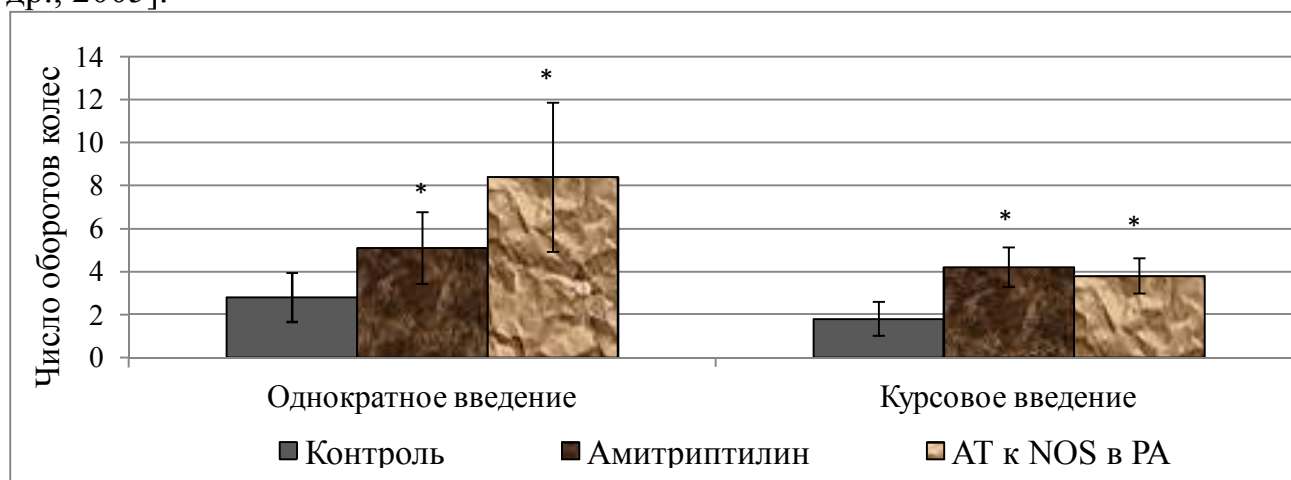


Рисунок 13 – Влияние АТ к NOS в РА и amitriptyline на число оборотов колес в тесте вынужденного плавания по Nomura,  $M \pm m$

Примечание: \* – отличие от группы контроля статистически значимо при  $p < 0,05$

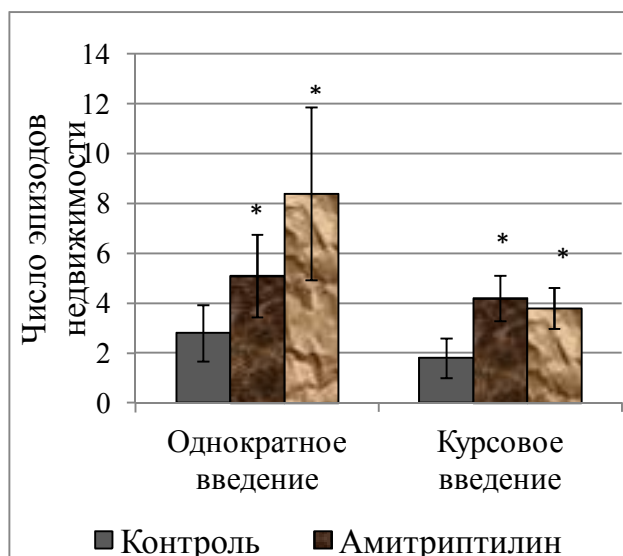


Рисунок 14 – Влияние AT к NOS в РА и amitриптилина на число эпизодов неподвижности в тесте вынужденного плавания по Porsolt,  $M \pm m$

Примечание: \* – отличие от группы контроля статистически значимо при  $p < 0,05$

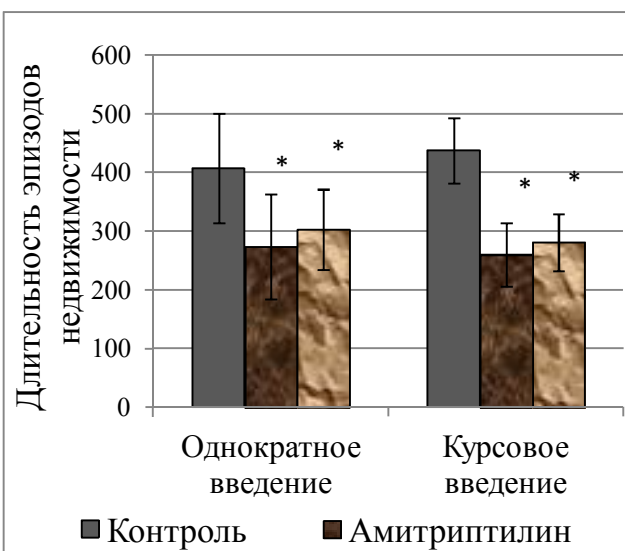


Рисунок 15 – Влияние препаратов AT к NOS в РА и diaзепам на длительность эпизодов неподвижности в тесте вынужденного плавания по Porsolt,  $M \pm m$

### Эффект AT к NOS в РА в условиях экспериментальной модели хронического простатита

В условиях экспериментальной модели хронического простатита, моделированного с помощью накладывания шелковой лигатуры на переднюю долю предстательной железы, была выявлена способность AT к NOS в РА предотвращать развитие атрофических процессов и улучшать функциональное состояние предстательной железы. Так, AT к NOS в РА в дозе 3 мг/кг уменьшала площадь коллагеновых волокон на 16,3% и увеличивала площадь эпителия ацинусов на 19,5%, не оказывая при этом влияния на площадь просвета ацинусов.

Полученные данные совпадают с сообщениями о клинической эффективности AT к NOS в РА в лечении хронического простатита [Калинина С.Н., 2005; Шаплыгин Л.В., Алисейко С.В., 2005; Колмацуй И.А., 2005; Глыбочко П.В. и др., 2005; Гудков А.В., Бощенко В.С., 2006].

### Влияние AT к NOS в РА на каскад «NO-синтаза-NO-гуанилатциклаза-цГМФ»

Биохимические исследования показали, что механизм действия AT к NOS в РА основан на стимулировании каскада «NO-синтаза-NO-гуанилатциклаза-цГМФ» (Таблица 1), определяющего расслабление гладких мышц сосудов и регуляцию регионального кровотока, в том числе, в кавернозной ткани, а также участвующего в центральных механизмах эрекции [Andersson K.E., 2001;

Bivalacqua T.J. et al., 2003; Мазо Е.Б., 2003]. АТ к NOS в РА повышают активность NO-синтазы, что приводит к увеличению продукции NO и цГМФ.

Таблица 1 – Средние значения активности NOS, содержания производных NO и цГМФ в кавернозных телах крыс,  $M \pm m$

Кол-во введений	Подгруппа крыс	Активность NOS (нМ/мин/мл)	Содержание производных NO (пМ/г)	Содержание цГМФ (фМ/г)
Однократное введение	Интактные	1,15±0,27	159,8±10,1	4,1±1,5
	Контроль	1,32±0,21	155,9±0,7	5,5±3,7
	Силденафила цитрат, 10 мг/кг	1,2±0,26	161,9±0,9	21,1±3,9*#
	АТ к NOS в РА, 6,6 мл/кг	2,35±0,33*#	218,5±20,9*#	11,3±5,8
Курсовое введение	Интактные	1,02±0,23	139,1±10,1	4,1±1,5
	Контроль	1,01±0,22	126,6±3,4	3,4±0,8
	АТ к NOS в РА, 6,6 мл/кг	2,44±0,44*#	175,9±5,8*#	16,3±3,2*#

Примечание: \*–отличие от группы контроля статистически значимо при  $p < 0,05$   
#–отличие от группы интактных животных статистически значимо при  $p < 0,05$

В другом экспериментальном исследовании, проведенном нами совместно с Научно-исследовательским институтом экологической медицины (Курск), также было показано, что механизм действия АТ к NOS в РА связан с влиянием на каскад NO-синтаза-NO-гуанилатциклаза-цГМФ. На фоне экспериментального моделирования L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс самцов стока Wistar курсовой прием АТ к NOS в РА приводил к снижению коэффициента эндотелиальной дисфункции до уровня интактных животных, а также полностью предотвращал снижение содержания нитрит-ионов в сыворотке [Белоус А.С. и др., 2007]. Полученные данные согласуются с данными клинических исследований, в которых было отмечено увеличение продукции цГМФ [Горпинченко И.И., 2003а] и выработки NO [Неймарк А.И., 2006] у пациентов с ЭД, принимавших АТ к NOS в РА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе фармакологического исследования было выявлено стимулирующее влияние АТ к NOS в РА на копулятивное поведение и сексуальную мотивацию крыс-самцов со сниженным половым поведением, а также на половое поведение крыс-самок. АТ к NOS в РА оказывают положительное действие на сперматогенез и оплодотворяющую функцию самцов. Механизм действия АТ к NOS в РА связан с влиянием препарата на

каскад «NO-гуанилатциклаза-цГМФ» и, таким образом, на функциональное состояние эндотелия сосудов. Анксиолитическое и антидепрессивное действие, очевидно, вносит свой вклад в развитие проэректильного эффекта АТ к NOS в РА, и имеет большое значение в лечении пациентов с психогенной эректильной дисфункцией. АТ к NOS в РА оказывают некоторое гипотензивное действие, не вызывают дополнительного понижения давления при одновременном приеме с нитратами, препарат может применяться у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Способность АТ к NOS в РА предотвращать развитие атрофических процессов и улучшать функциональное состояние предстательной железы позволяет использовать препарат в лечении эректильной дисфункции при хроническом простатите.

### **ВЫВОДЫ**

1. Препарат АТ к NOS в РА оказывает стимулирующее влияние на копулятивную функцию крыс в условиях сезонного и возрастного снижения половой функции. Также отмечено стимулирующее влияние на половую мотивацию у крыс разных стокков, отличающихся по поведенческому статусу, и копулятивную функцию молодых половозрелых крыс-самцов с исходно низкой половой функцией. АТ к NOS в РА улучшают оплодотворяющую функцию самцов и активирует сперматогенез.

2. Препарат АТ к NOS в РА обладает умеренным антигипертензивным эффектом у крыс с наследственной гипертензией. Эффект развивается постепенно и уступает эффекту лозартана. При внутривенном введении нитроглицерина АТ к NOS в РА не вызывают дополнительного понижения артериального давления и не влияют на показатели системной гемодинамики.

3. АТ к NOS в РА обладают анксиолитическим и антидепрессивным действием, практически не уступающим классическим препаратам для лечения тревожных и депрессивных расстройств – бензодиазепиновому транквилизатору диазепаму и трициклическому антидепрессанту amitriptилину, соответственно.

4. АТ к NOS в РА способствуют уменьшению развития атрофических процессов в предстательной железе при экспериментальной асептическом воспалении, повышает функциональную активность железы, не вызывая при этом развития склеротических изменений в тканях железы.

5. Механизм действия АТ к NOS в РА опосредован влиянием на каскад «NO-синтаза-NO-гуанилатциклаза-цГМФ» и, таким образом, на функциональное состояние эндотелия сосудов: АТ к NOS в РА увеличивают активность эндотелиальной NOS, а также продукцию цГМФ, дериватов NO в кавернозных телах самцов крыс.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Белоус, А.С. Изучение эндотелиопротективных эффектов Импазы в комплексе с лозартаном при экспериментальном моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота / А.С. Белоус, Т.Г. Покровская, М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова, **Е.С. Жавберт**, С.А. Сергеева, О.И. Эпштейн // «Человек и лекарство»: Тезисы XV Российского национального конгресса. – Москва, 2008. – С. 589.
2. Белоус, А.С. Изучение кардиопротективных эффектов Импазы в комплексе с лозартаном при экспериментальном моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота / А.С. Белоус, Т.Г. Покровская, М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова, **Е.С. Жавберт**, С.А. Сергеева, О.И. Эпштейн // Человек и лекарство: Тезисы XV Российского национального конгресса. – Москва, 2008. – С. 589–590.
3. Белоус, А.С. Эндотелиопротективные эффекты Импазы при экспериментальном моделировании L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции / А.С. Белоус, Т.Г. Покровская, М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова, Ю.П. Клявс, Т.И. Зеленкова, В.А. Малыхин, М.В. Брусник, О.С. Гудырев, **Е.С. Жавберт**, С.А. Сергеева // Клинические исследования лекарственных средств: Тезисы VI Международной конференции. – Москва, 2007. – С. 16–17.
4. Белоус, А.С. Кардиопротективные эффекты Импазы при экспериментальном моделировании L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции / А.С. Белоус, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Е.Б. Артюшкова, Ю.П. Клявс, Т.И. Зеленкова, В.А. Малыхин, И.А. Антонова, **Е.С. Жавберт** // Клинические исследования лекарственных средств: Тезисы VI Международной конференции. – Москва, 2007. – С. 17–18.
5. Белоус, А.С. Эндотелиопротективные эффекты препарата Импаза при длительном применении на фоне экспериментального моделирования L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции / А.С. Белоус, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Е.Б. Артюшкова, Ю.П. Клявс, В.А. Малыхин, И.А., **Е.С. Жавберт** // Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации: Материалы II национального конгресса терапевтов. – Москва, 2007. – С. 22.
6. Белоус, А.С. Коррекция эндотелиальной дисфункции препаратом Импаза в комплексе с эналаприлом и лозартаном при моделировании дефицита оксида азота/ А.С. Белоус, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров, Е.Б. Артюшкова, Е.Н. Пашин, **Е.С. Жавберт** // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т.149, №8. – Прил. – С. 151–153.
7. Боровская, Т.Г. Экспериментальное изучение эффективности импазы в модели хронического асептического воспаления предстательной железы / Т.Г. Боровская, Т.И. Фомина, А.В. Пахомова, Л.А. Ермолаева, М.Е.

- Полужктова, **Е.С. Жавберт**, Ю.Л. Дугина, И.А. Хейфец, О.И. Эпштейн // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – №8. – С. 180–182.
8. Воронина, Т.А. Исследование антидепрессивной активности Импазы / Т.А. Воронина, Г.М. Молодавкин, М.В. Бородавкина, Ю.Л. Дугина, **Е.С. Жавберт**, С.А.Сергеева, О.И. Эпштейн // Клинические исследования лекарственных средств: Тезисы VI Международной конференции. – Москва, 2007. – С. 35–36.
  9. Воронина, Т.А. Исследование анксиолитической активности Импазы / Т.А. Воронина, Г.М. Молодавкин, М.В. Бородавкина, Ю.Л. Дугина, **Е.С. Жавберт**, С.А.Сергеева, О.И. Эпштейн // Клинические исследования лекарственных средств: Тезисы VI Международной конференции. – Москва, 2007. – С. 36–37.
  10. Воронина, Т.А. Анксиолитические и антидепрессивные свойства препарата «Импаза» / Т.А. Воронина, Г.М. Молодавкин, **Е.С. Жавберт**, С.А.Тарасов, И.А. Хейфец, Ю.Л. Дугина, С.А.Сергеева, О.И. Эпштейн // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т.145, №6. – С. 682–684.
  11. Воронина, Т.А. Изучение психотропных свойств Импазы в экспериментальных моделях депрессии у крыс /Т.А. Воронина, Г.М. Молодавкин, **Е.С. Жавберт**, И.А. Хейфец, Ю.Л. Дугина, С.А.Сергеева, О.И. Эпштейн // Человек и лекарство: Тезисы XV Российского национального конгресса. – Москва, 2008. – С. 603–604.
  12. Воронина, Т.А. Изучение психотропных свойств Импазы в экспериментальных моделях тревоги у крыс /Т.А. Воронина, Г.М. Молодавкин, **Е.С. Жавберт**, И.А. Хейфец, Ю.Л. Дугина, С.А.Сергеева, О.И. Эпштейн // Человек и лекарство: Тезисы XV Российского национального конгресса. – Москва, 2008. – С. 604.
  13. Воронина, Т.А. Изучение психотропных свойств препарата Импаза в условиях экспериментальных моделей тревоги у крыс/Т.А. Воронина, Г.М. Молодавкин, И.А. Хейфец, **Е.С. Жавберт**, Ю.Л. Дугина, С.А. Сергеева, О.И. Эпштейн // От экспериментальной биологии к превентивной и интегративной медицине Тезисы Международного междисциплинарного симпозиума. – Судак, 2007. – С. 29–30.
  14. **Жавберт, Е.С.** Экспериментально-клиническое исследование психотропных свойств Импазы / **Е.С. Жавберт**, Т.А. Воронина, С.А. Тарасов, Ю.Л. Дугина, С.А. Сергеева, О.И. Эпштейн // Доказательная медицина – основа современного здравоохранения: Тезисы VII Международного конгресса. – Хабаровск, 2008. – С. 61 – 64.
  15. **Жавберт, Е.С.** Экспериментальное изучение стимулирующей активности импазы у крыс со сниженной половой функцией / **Е.С. Жавберт**, Ю.Л. Дугина, С.А. Сергеева // Человек и лекарство: Тезисы XVI Российского национального конгресса. – Москва, 2009. – С. 658–659.

16. **Жавберт, Е.С.** Импаза в лечении эректильной дисфункции: экспериментально-клиническое исследование / **Е.С. Жавберт**, Ю.Л. Дугина, С.А. Сергеева, О.И. Эпштейн // Доказательная медицина – основа современного здравоохранения: Тезисы VI Международного конгресса. – Хабаровск, 2007. – С. 141–145.
17. **Жавберт, Е.С.** Механизмы действия импазы / **Е.С. Жавберт**, Ю.Л. Дугина, С.А. Сергеева, О.И. Эпштейн // Мужское здоровье: Сборник статей и лекций V конгресса. – Кисловодск, 2009. – С. 283–287.
18. **Жавберт, Е.С.** Импаза в терапии хронического простатита / **Е.С. Жавберт**, Ю.Л. Дугина, С.А. Сергеева, О.И. Эпштейн // «Здоровье человека» под девизом «Армения – Россия – медицина без границ»: Сборник материалов IX национального научно-медицинского конгресса (С международным участием). – Ереван, 2010. – С.208-211
19. **Жавберт, Е.С.** Применение импазы в условиях физиологического угнетения репродуктивной функции: экспериментальное и клиническое исследование / **Е.С. Жавберт**, Ю.Л. Дугина, С.А. Сергеева, О.И. Эпштейн // Доказательная медицина – основа современного здравоохранения: Материалы IX Международного конгресса. – Хабаровск, 2010. – С.132 – 135.
20. **Жавберт, Е.С.** Экспериментально-клиническое изучение эффективности импазы в условиях хронического простатита / **Е.С. Жавберт**, Ю.Л. Дугина, С.А. Сергеева, О.И. Эпштейн // Доказательная медицина – основа современного здравоохранения: Материалы IX Международного конгресса. – Хабаровск, 2010. – С.135 – 138.
21. **Жавберт, Е.С.** Влияние импазы и силденафила на половую мотивацию и копулятивное поведение крыс разных линий / **Е.С. Жавберт**, Ю.Л. Дугина, И.А. Хейфец, С.А. Сергеева, О.И. Эпштейн // Экспериментальная и клиническая фармакология. – Прил. – 2010. – С.40.
22. **Жавберт, Е.С.** Экспериментальное изучение влияния импазы на хроническое асептическое воспаление предстательной железы крыс / **Е.С. Жавберт**, И.А. Хейфец, Т.Г. Боровская, Т.И. Фомина, Ю.Л. Дугина, С.А. Сергеева, О.И. Эпштейн // Человек и лекарство: Тезисы XVII Российского национального конгресса. – Москва, 2010. – С.614-615
23. **Жавберт, Е.С.** Влияние импазы на половое поведение в различных экспериментальных моделях / **Е.С. Жавберт**, Ю.Л. Дугина, С.А. Сергеева, И.А. Хейфец, О.И. Эпштейн // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – №10. – Прил. – С. 477-480.
24. Маркель, А.Л. Влияние Импазы на сердечно-сосудистую систему / А.Л. Маркель, **Е.С. Жавберт**, С.А.Тарасов, Ю.Л. Дугина, М.В. Качанова, С.А. Сергеева, О.И. Эпштейн // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – №8. – Прил. – С. 158–159.
25. Покровская, Т.Г. Морфофункциональные изменения миокарда при экспериментальном моделировании эндотелиальной дисфункции / Т.Г.



- Покровская, М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова, Ю.П. Клявс, А.С. Белоус, Е.С. Черноморцева, **Е.С. Жавберт** // Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации: Материалы II национального конгресса терапевтов. – Москва, 2007. – С. 177.
26. Покровский М.В., Покровская Т.Г., Артюшкова Е.Б., Е.Н. Пашин, Л.М. Даниленко, М.В. Корокин, А.С. Белоус, Л.В. Корокина, В.А. Малыхин, Я.И. Залозных, М.С. Брусник, Жавберт Е.С. Сравнительное изучение потенциальных эндотелий-протекторов и препарата импаза при моделировании дефицита оксида азота / М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская, Е.Б. Артюшкова, Е.Н. Пашин, Л.М. Даниленко, М.В. Корокин, А.С. Белоус, Л.В. Корокина, В.А. Малыхин, Я.И. Залозных, М.С. Брусник, **Е.С. Жавберт** // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – №8. – Прил. – С. 154–157.
27. Chu, X. Sildenafil and a Compound Stimulating Endothelial NO Synthase Modify Sexual Incentive Motivation and Copulatory Behavior in Male Wistar and Fisher 344 Rats / X. Chu, **E.S. Zhavbert**, J.L. Dugina, I.A. Kheyfets, S.A. Sergeeva, O.I. Epstein, A. Agmo // International Society for Sexual Medicine. – 2008. – P. 2085–2099.
28. **Zhavbert, E.S.** The study of Impaza anxiolytic properties in experimental models of anxiety in rats / **E.S. Zhavbert**, J.L. Dugina, I.A. Kheyfets, M.V. Borodavkina, T.A. Voronina, G.M. Molodavkin, S.A. Sergeeva, O.I. Epstein // Stress behavior: 11-th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference Abstracts. – St-Peterburg, 2008. – P. 71.
29. Chu, X. Effects of chronic treatment with the eNOS stimulator Impaza on penis length and sexual behaviors in rats with a high baseline of sexual activity / X. Chu, **E.S. Zhavbert**, J.L. Dugina, I.A. Kheyfets, S.A. Sergeeva, O.I. Epstein, A. Agmo // International Journal of Impotence Research. – 2013. – P.1-6.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ к NOS в РА – антитела к эндотелиальной NO-синтазе в релиз-активной форме

НИСАГ – крысы с наследственно обусловленной стресс-чувствительной артериальной гипертонией

ФДЭ-5 – фосфодиэстераза пятого типа

цГМФ – циклического гуанидинмонофосфа

ЭД– эректильная дисфункция

eNOS – эндотелиальная NO синтаза

L-NAME – L-нитроаргинин метил эфир

NO – оксид азота

ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт