

© Коллектив авторов, 2017

Е. А. Шахно<sup>1</sup>, Т. А. Савицкая<sup>1</sup>, Д. Д. Гриншпан<sup>2</sup>, Т. Г. Покровская<sup>3</sup>,  
В. И. Якушев<sup>3</sup>, М. В. Покровский<sup>3</sup>

## КОМПЛЕКС L-АРГИНИНА С СУЛЬФАТОМ АЦЕТАТА ЦЕЛЛЮЛОЗЫ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У КРЫС

<sup>1</sup> Белорусский государственный университет, Республика Беларусь, 220030, Минск, ул. Ленинградская, 14; e-mail: savitskayaTA@bsu.by

<sup>2</sup> Учреждение Белорусского государственного университета “Научно-исследовательский институт физико-химических проблем”, Республика Беларусь, 220030, Минск, ул. Ленинградская, 14; e-mail: grinshpan@bsu.by

<sup>3</sup> АОУ ВПО “Белгородский государственный национальный исследовательский университет”, Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: pokrovskaja@bsu.edu.ru

Установлен состав комплекса L-аргинина с сульфатом ацетата целлюлозы в форме натриевой соли и охарактеризовано его строение с помощью компьютерного моделирования и спектральных методов. Показана применимость уравнения Ленгмюра для описания изотерм адсорбции комплекса на активированных углях различного происхождения. Определено, что высвобождение аминокислоты из иммобилизованного комплекса происходит преимущественно в щелочной среде. В дозировке 70 – 200 мг/кг по L-аргинуину комплекс проявляет выраженную кардиопротективную активность и обладает антигипертензивным и эндотелиопротективным действием.

**Ключевые слова:** L-аргинин; сульфат ацетата целлюлозы; активированный уголь; иммобилизованный комплекс; L-NAME; эндотелиальная дисфункция.

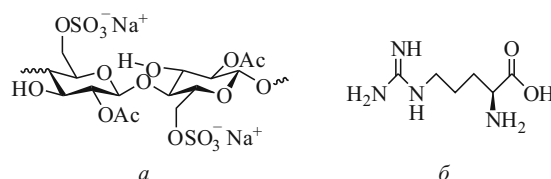
В последние годы возрос интерес к препаратам, содержащим L-аргинин — условно незаменимую для человека аминокислоту с широким спектром биологической активности, связанной в первую очередь с участием в ферментативном синтезе оксида азота и полиаминов в организме [1]. Препараты на основе L-аргинина обладают антигипертензивной, эндотелио- и кардиопротективной активностью, гепаторотективными, антиоксидантными, антигипоксическими, антитромботическими, гипогликемическими, бактерицидными и даже противоопухолевыми свойствами [2 – 4]. Эндогенный синтез L-аргинина осуществляется непосредственно в организме, однако в определенных случаях он обязательно должен дополнительно поступать в организм извне с пищей, напитками, биодобавками или в виде инфузий. Пероральный путь поступления L-аргинина, несмотря на большую комфортность, является менее эффективным в сравнении с инфузиями, так как эта высокополярная аминокислота плохо всасывается в ЖКТ, метаболизируется микрофлорой и только частично поступает в кровяное русло [5]. Поэтому в последнее время для перорального приема L-аргинина предлагаются различные его производные, которые всасываются почти полностью в кровяное русло. В этой связи получение новых фармацевтических форм препаратов, содержащих L-аргинин, представляет несомненный интерес.

Целью настоящей работы явилось получение твердой комбинированной лекарственной формы L-аргинина в виде комплекса с сульфатом ацетата целлюло-

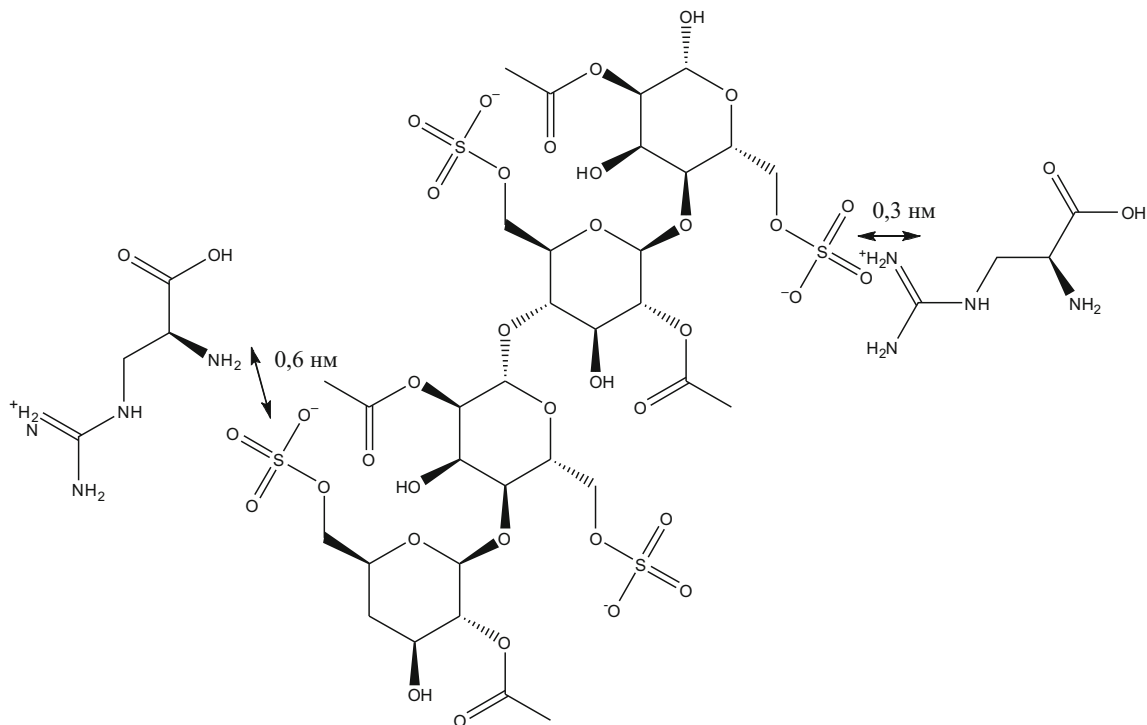
зы, иммобилизованного на активированном угле, и исследование эндотелио-, кардиопротективной и антигипертензивной активности на экспериментальных животных в условиях L-NAME (N<sup>G</sup>-нитро-L-аргинин метиловым эфиром) индуцированного дефицита оксида азота.

### Экспериментальная химическая часть

Сульфат ацетата целлюлозы, поли-(1β→4)-(2-O-ацетил-6-сульфо-D-глюкопираноза), использовали в виде водорастворимой натриевой соли (Na-CAЦ) с содержанием связанной серной кислоты 27,8 масс. %, связанной уксусной кислоты — 21,4 масс. % и средней вязкостной молекулярной массой — 30 · 10<sup>3</sup> (рис. 1). В качестве моль-звена Na-CAЦ рассматривали целлобиозное звено, являющееся структурной повторяющейся единицей макромолекулы целлюлозы [6], состоящее из 2 глюкопиранозных звеньев. L-аргинин (2-амино-5-гуанидинпентановая кислота) использовался в форме гидрохлорида (рис. 1).



**Рис. 1.** Структурные формулы реагентов: *a* — Na-CAЦ; *б* — L-аргинин.



**Рис. 2.** Структурная формула фрагмента полимерного комплекса, включающего 2 целлобиозных звена Na-САЦ и 2 протонированных молекулы L-аргинина.

Комплекс синтезировали смешением водных растворов компонентов. Полученный водорастворимый комплекс дважды переосаждали в этанол с последующей сушкой на роторном испарителе. Содержание L-аргинина определяли спектрофотометрически комплексобразованием с нингидрином [7]. УФ-спектры записывали на спектрофотометре Metertech UV/VIS SP 8001 (Тайвань) в кварцевых кюветках толщиной 1 см. ИК-спектры пленок записывали на ИК-Фурье спектрофотометре Thermo Scientific Nicolet iS10 (США) при 50-кратном сканировании и разрешении  $2 \text{ см}^{-1}$ .

Иммобилизацию комплекса на активированном угле проводили из водного раствора с последующей грануляцией полученной пасты и сушкой. Использовали активированные угли, полученные из гидратцеллюлозного волокна (АУТ-МИ) производства ОАО «СветлогорскХимволокно» (Республика Беларусь), древесины (ОУ-А) производства ОАО «Сорбент» (РФ) и мине-

рального сырья (ТН-90G) производства фирмы Silicarbon (Германия). Удельную гиббсовскую адсорбцию L-аргинина и комплекса полимер-L-аргинин из их водных растворов на активированных углях оценивали методом переменных концентраций в статических условиях [8]. Концентрация растворов L-аргинина и растворов комплекса в пересчете на чистый L-аргинин составляла от  $5 \cdot 10^{-4}$  до  $10^{-3}$  ммоль/дм<sup>3</sup>. Модельными средами организма служили фармакопейные буферы pH 1,2 (0,1 М HCl), pH 6,2 (фосфатный буфер) и pH 7,5 (фосфатный буфер).

Для компьютерного моделирования использовали пакет Chem Office Ultra версии 12 (Cambridge Soft, 2010). Структурные формулы с учетом стереоспецифичности строения создавали в программе Chem Draw. Формулы копировали в поле программы Chem3D и запускали процедуру нахождения конформации с минимальной энергией методом молекулярной механики с использованием силового поля

Таблица 1

Результаты математической обработки изотерм адсорбции при  $T = 298 \text{ К}$  с использованием уравнения Ленгмюра

Угольный адсорбент $0,5000 \pm 0,0001 \text{ г}$ , pH $6,5 \pm 0,1$	Адсорбат	Коэффициент корреляции $R^2$	Константа уравнения Ленгмюра $K_L$ , дм <sup>3</sup> /ммоль	Предельные значения адсорбции, определенные по уравнению Ленгмюра $\Gamma_{\infty}$ , ммоль/г	Экспериментальные значения адсорбции $\Gamma_{\text{max}}$ , ммоль/г	Величина объема микропор по данным адсорбции азота (БЭТ) $V_{\text{микро}}$ , см <sup>3</sup> /г/Удельная поверхность $S_{\text{уд}}$ , м <sup>2</sup> /г
АУТ-МИ	L-аргинин	0,9979	$4,3 \pm 1,1$	$1,90 \pm 0,03$	$1,84 \pm 0,02$	0,38/920
	L-аргинин/комплекс	0,9977	$4,3 \pm 1,2$	$2,01 \pm 0,03$	$1,95 \pm 0,02$	
ОУ-А	L-аргинин	0,9789	$1,3 \pm 0,4$	$1,32 \pm 0,06$	$1,21 \pm 0,02$	0,24/750
	L-аргинин/комплекс	0,9930	$0,8 \pm 0,1$	$1,65 \pm 0,06$	$1,35 \pm 0,02$	
ТН-90G	L-аргинин	0,9984	$4,1 \pm 0,9$	$1,14 \pm 0,01$	$1,09 \pm 0,02$	0,22/800
	L-аргинин/комплекс	0,9921	$2,2 \pm 0,6$	$1,18 \pm 0,03$	$1,09 \pm 0,02$	

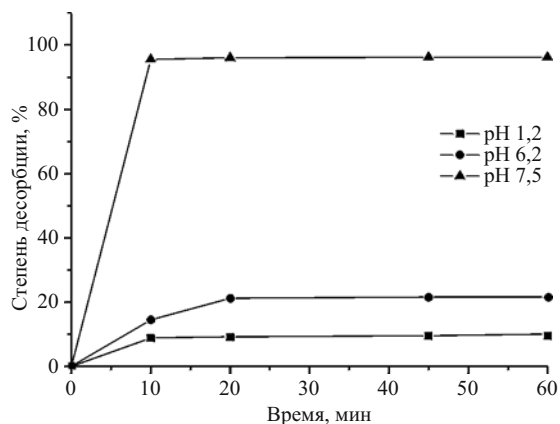


Рис. 3. Десорбция L-аргинина в среды с различным значением pH.

MMFF94, ориентированного на расчет параметров биомолекул (Calculations-MMFF94-Minimize Energy).

### Экспериментальная биологическая часть

Опыты проводили на белых крысах-самцах линии Wistar массой 180 – 200 г ( $n = 80$ ). Для моделирования эндотелиальной дисфункции L-NAME (Sigma-Aldrich) вводили внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней подряд [9]. Комплекс L-аргинина с полиме-

ром, иммобилизованный на активированном угле, вводили внутривенно через зонд за 30 мин до введения L-NAME в дозах 30, 70 и 200 мг/кг в пересчете на действующее вещество 1 раз в день в утренние часы в течение 7 сут. Интактным животным внутривенно вводили физиологический раствор (ОАО «Фирма Медполимер, РФ) в эквивалентном объеме.

На 8 сут от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат, PharmGrade, 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД). Болюсное введение фармакологических веществ осуществляли в бедренную вену. Показатели гемодинамики — систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) — измеряли непрерывно посредством датчика TSD104A и аппаратно-программного комплекса MP150 производства Biopac System, Inc., США. Помимо измерения АД проводили ряд функциональных тестов с последующей оценкой изменения параметров гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС) на эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) внутривенным введением раствора ацетилхолина (АХ) производства Sigma-Aldrich в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного, а также на эндотелийнезависимое расслабление сосудов с помощью внутривенного введения раствора нитропруссиды натрия (НП) производ-

Таблица 2  
Влияние полимерного комплекса L-аргинина с Na-САЦ на показатели гемодинамики и значение КЭД при моделировании L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )

Группа животных	Функциональная проба	САД, мм. рт. ст.	ДАД, мм. рт. ст.	КЭД
Интактные ( $n = 10$ )	Исходные	137,7 ± 3,7	101,9 ± 4,3	1,1 ± 0,1
	АХ	84,3 ± 4,5	38,7 ± 2,8	
	НП	83,0 ± 3,7	42,1 ± 4,4	
L-NAME (25 мг/кг) ( $n = 10$ )	Исходные	190,3 ± 6,7*	145,0 ± 3,9*	5,4 ± 0,6*
	АХ	110,6 ± 5,2*	82,8 ± 6,6*	
	НП	88,7 ± 4,7	50,8 ± 4,2	
L-NAME + L-аргинин-Na-САЦ (30 мг/кг) ( $n = 10$ )	Исходные	180,8 ± 8,8	141,4 ± 9,0	3,0 ± 0,2**x
	АХ	112,6 ± 8,5	63,4 ± 7,3	
	НП	89,4 ± 4,3	57,6 ± 5,8	
L-NAME + L-аргинин (30 мг/кг) ( $n = 10$ )	Исходные	188,5 ± 14,8*	137,3 ± 9,9*	3,6 ± 0,3**
	АХ	85,3 ± 5,0**	53,1 ± 3,4**	
	НП	97,0 ± 6,2	66,7 ± 4,3	
L-NAME + L-аргинин-Na-САЦ (70 мг/кг) ( $n = 10$ )	Исходные	176,2 ± 6,0***x	130,7 ± 8,1**	2,3 ± 0,2**x
	АХ	98,7 ± 8,7	53,7 ± 9,8	
	НП	96,5 ± 11,5	50,7 ± 3,4	
L-NAME + L-аргинин (70 мг/кг) ( $n = 10$ )	Исходные	195,2 ± 13,5	136,5 ± 4,8**	2,7 ± 0,1**
	ЭЗВ с АХ	116,8 ± 4,6*	85,1 ± 4,6*	
	ЭЗВ с НП	100,3 ± 6,7	58,9 ± 7,8**	
L-NAME + L-аргинин-Na-САЦ (200 мг/кг) ( $n = 10$ )	Исходные	141,4 ± 12,2***x	118,7 ± 9,8**	1,9 ± 0,1**x
	АХ	86,3 ± 10,3	47,1 ± 8,7**	
	НП	94,6 ± 7,1	42,3 ± 6,4	
L-NAME + L-аргинин (200 мг/кг) ( $n = 10$ )	Исходные	177,6 ± 9,6*	120,1 ± 6,4*	2,5 ± 0,1**
	АХ	85,3 ± 5,0	51,3 ± 2,5	
	НП	102,0 ± 3,8	44,1 ± 2,9	

\*  $p < 0,05$  — в сравнении с группой интактных животных; \*\*  $p < 0,05$  — в сравнении с группой животных, получавших L-NAME;

x  $p < 0,05$  — в сравнении с группой животных, получавших неиммобилизованный L-аргинин в соответствующей дозе.

ства ЗАО “Вектон” в дозе 30 мг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного [10, 11].

Степень эндотелиальной дисфункции, а также степень ее коррекции у экспериментальных животных исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД) [9], представляющему собой отношение площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение НП (ЭНВД) к площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение АХ (ЭЗВД).

### Результаты и их обсуждение

Комплекс L-аргинина и Na-САЦ представляет собой водорастворимую полимерную соль аминокислоты. Состав комплекса соответствует мольному отношению целлюбиозное звено Na-САЦ: L-аргинин = 1:1. Как следует из данных ИК-спектроскопического исследования пленок комплекса, основным типом взаимодействия компонентов является электростатическое, в котором участвуют гуанидиновая группировка и протонированная аминогруппа L-аргинина, а также сульфогруппа Na-САЦ. Гуанидиновая группировка в водном растворе имеет резонансную структуру и находится в протонированной форме, что соответствует наличию в спектре 3 полос в области 3358, 3297 и 3046 см<sup>-1</sup>. По результатам компьютерного моделирования величина заряда на этих атомах азота соответственно равна -0,85, -0,82 и -0,85. Сокращение числа полос в этой области спектра до 2 и их смещение в более низкочастотную область свидетельствуют об участии этой группировки в комплексообразовании. Имеющиеся в спектре комплекса полосы поглощения в области 1632 и 1563 см<sup>-1</sup> могут быть отнесены к симметричным и несимметричным деформационным колебаниям протонированной аминогруппы, характерной для солевой формы аминокислот (соответственно I и II аминокислотные полосы). При этом для II аминокислотной полосы отмечается батохромный сдвиг на 14 см<sup>-1</sup> по сравнению со спектром самого L-аргинина. Полоса поглощения карбонильной группы 1720 см<sup>-1</sup> в спектре комплекса смещается в высоко-

частотную область до 1729 см<sup>-1</sup>, что может служить указанием на её участие в образовании комплекса. Батохромный сдвиг в спектре комплекса полосы сульфатной группы Na-САЦ —  $\nu_{\text{as}}(-\text{OSO}_3^-)$  на 5 см<sup>-1</sup> (от 1218 до 1223 см<sup>-1</sup>), а также полосы деформационных колебаний аминогруппы L-аргинина  $\delta(\text{N-H})$  на 14 см<sup>-1</sup> (от 1549 до 1563 см<sup>-1</sup>) свидетельствуют о замене катиона натрия на катион с меньшей поляризующей способностью (протонированный L-аргинин в данном случае).

Поскольку молекулы аминокислоты существуют, как правило, в форме димеров [12], проведено компьютерное моделирование образования полимерного комплекса L-аргинина с 2 целлюбиозными звеньями (состав комплекса 1:1). Выигрыш в энергии составил 26, 65 ккал/моль. Можно предположить, что при образовании комплекса происходит разделение димеров аминокислоты и координация мономерных молекул относительно сульфогрупп полимера, как показано на рис. 2.

Результаты математической обработки изотерм адсорбции свободного и связанного в комплекс L-аргинина на угольных адсорбентах представлены в табл. 1.

Как следует из значений коэффициентов корреляции, уравнение Ленгмюра хорошо описывает экспериментальные изотермы, для которых рассчитанные значения удельной адсорбции  $\Gamma_{\infty}$  несколько меньше определенных экспериментально значений  $\Gamma_{\text{max}}$ . При этом обе эти величины закономерно уменьшаются в ряду исследованных углей АУТ-МИ > ОУ-А > ТН-90G, что коррелирует с уменьшением в них объема микропор, в которых преимущественно происходит адсорбция молекул L-аргинина. Увеличение значений  $\Gamma_{\text{max}}$  для полимерных комплексов по сравнению с индивидуальной аминокислотой может быть связано с дополнительной адсорбцией комплекса в мезопорах.

Десорбция L-аргинина с поверхности активированного угля АУТ-МИ увеличивается с ростом pH, что позволяет предотвратить преждевременную дезактивацию данной лекарственной формы L-аргинина при пероральном приеме в желудке (рис. 3).

Таблица 3

**Влияние полимерного комплекса L-аргинина с Na-САЦ на показатели сократимости левого желудочка сердца крыс при проведении сердечных нагрузочных проб при моделировании L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )**

Группа животных	Исходное ЛЖД, мм рт. ст.	Адренореактивность, мм рт. ст.	Уровень миокардиального резерва, %
Интактные ( $n = 10$ )	108,6 ± 4,3	199,2 ± 8,3	83,6 ± 4,2
L-NAME 25 мг/кг ( $n = 10$ )	167,8 ± 5,6*	247,3 ± 4,8*	66,0 ± 3,4*
L-NAME + L-аргинин-Na-САЦ (30 мг/кг) ( $n = 10$ )	131,9 ± 11,2**X	222,7 ± 16,6**X	68,5 ± 6,3*
L-NAME + L-аргинин 30 мг/кг ( $n = 10$ )	173,7 ± 37,6*	253,2 ± 10,8*	69,0 ± 6,1*
L-NAME + L-аргинин-Na-САЦ (70 мг/кг) ( $n = 10$ )	136,0 ± 5,0**X	229,6 ± 2,2**X	83,1 ± 3,7**X
L-NAME + L-аргинин 70 мг/кг ( $n = 10$ )	160,0 ± 29,8*	250,8 ± 12,3*	70,5 ± 5,8*
L-NAME + L-аргинин-Na-САЦ (200 мг/кг) ( $n = 10$ )	127,9 ± 11,5**X	201,6 ± 12,3**X	84,0 ± 4,7**
L-NAME + L-аргинин 200 мг/кг ( $n = 10$ )	142,1 ± 8,3**	223,5 ± 7,3**	84,3 ± 4,5**

\*  $p < 0,05$  — в сравнении с группой интактных животных; \*\*  $p < 0,05$  — в сравнении с группой животных, получавших L-NAME;

X  $p < 0,05$  — в сравнении с группой животных, получавших немобилизованный L-аргинин в соответствующей дозе.

В табл. 2 представлены показатели АД и КЭД у наркотизированных крыс с моделированием L-NAME-индуцированной патологии, получавших чистый L-аргинин и его полимерный комплекс, иммобилизованный на угле АУТ-МИ.

Из данных табл. 2 следует, что при введении полимерного комплекса L-аргинина с Na-САЦ в дозе 200 мг/кг значения КЭД приближались к уровню интактных животных и в наибольшей степени предотвращалось развитие выраженной систолической артериальной гипертензии.

Исследование сократимости миокарда после моделирования патологии проводили у наркотизированных крыс, находящихся на управляемом дыхании. Полость левого желудочка зондировали иглой через верхушку сердца посредством датчика TSD104A и аппаратно-программного комплекса MP150 производства Biopac System Inc., США, регистрировали показатель сократимости миокарда (левожелудочковое давление (ЛЖД)). Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных проводили нагрузочные пробы [13]. Проба на адренореактивность — внутривенное одномоментное введение раствора адреналина гидрохлорида (ФГУП “Московский эндокринный завод”, РФ) с концентрацией  $10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> из расчета 0,1 см<sup>3</sup> на 100 г. Нагрузка сопротивлением — пережатие восходящей аорты на 30 с с расчетом уровня миокардиального резерва — отношение прироста сократимости миокарда на 5 с пережатия аорты к 25 с пережатия, выраженное в процентах.

Показатели сократимости левого желудочка у животных, получавших L-NAME, были достоверно выше, чем у интактных (табл. 3).

В группах животных, получавших как иммобилизованный L-аргинин, так и L-аргинин-Na-САЦ, отмечаются дозозависимые кардиопротективные эффекты: снижение исходных показателей ЛЖД, предотвращение повышения адренореактивности; положительная динамика уровня миокардиального резерва.

Во всех группах, получавших L-аргинин-Na-САЦ в дозах 30, 70 и 200 мг/кг, отмечается достоверное снижение исходных повышенных показателей ЛЖД, вызванного введением L-NAME, по сравнению с группой животных, получавших иммобилизованный L-аргинин в соответствующей дозе.

Для животных, получавших полимерный комплекс L-аргинина с Na-САЦ в дозе 200 мг/кг, зарегистрировано предотвращение повышения адренореактивности. В группе животных, получающих данный комплекс в дозе 70 мг/кг, выражен кардиопротективный эффект, связанный с предотвращением падения уровня миокардиального резерва.

Таким образом, L-аргинин в форме комплекса с Na-САЦ, иммобилизованного на активированном угле, в дозах 70 – 200 мг/кг проявляет выраженную кардиопротективную активность, обладает антигипертензивным и эндотелиопротективным действием, что указывает на возможность разработки на его основе лекарственной формы L-аргинина для перорального применения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. F. K. Johnson, R. A. Johnson, K. J. Peyton, and W. Durante, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiology*, **288**(4), 1057 – 1062 (2005).
2. D. S. Bredt and S. H. Snyder, *Annu. Rev. Biochem.*, **63**, 175 – 195 (1994).
3. T. Bagnost, A. Berthelot, M. Bouhaddi, et al., *J. Hypertens.*, **26**(6), 1110 – 1118 (2008).
4. E. A. Shakhno, T. A. Savitskaya, T. G. Pokrovskaya, et al., *Res. Result: Pharmacol. Clin. Pharmacol.*, **2**(1), 30 – 35 (2016).
5. Н. П. Дмитренко, Т. О. Кишко, С. Г. Шандренко, *Укр. хим.-тер. ж.*, **2**(22), 137 – 140 (2008).
6. З. А. Роговин, *Химия целлюлозы*, Химия, Москва, 1972, сс. 11 – 14.
7. В. А. Симонян, А. А. Саламотов, Ю. С. Покровская и др., *Использование нингидриновой реакции для количественного определения α-аминокислот в различных объектах. Методические рекомендации*, Волгоград (2007), сс. 63 – 68.
8. С. С. Воюцкий, *Курс коллоидной химии*, Химия, Москва (1975), сс. 88 – 99.
9. М. В. Покровский, В. И. Кочкаров, Т. Г. Покровская и др., *Кубанский науч. мед. вестн.*, **10**(91), 72 – 77 (2006).
10. М. Е. Галаган, А. В. Широколова, А. Ф. Ванин, *Вопр. мед. химии*, **37**(1), 67 – 70 (1991).
11. M. S. M. Eldin, E. A. Kamon, M. A. Sofan, et al., *Arab. J. Chem.*, **8**(3), 355 – 365 (2015).
12. E. F. Strittmatter and E. R. Williams, *J. Phys. Chem. A.*, **104**(25), 6069 – 6076 (2000).
13. Т. Г. Покровская, М. В. Покровский, В. И. Кочкаров и др., *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова.*, **2**, 126 – 131 (2008).

Поступила 25.05.16

## L-ARGININE – CELLULOSE ACETATE SULFATE COMPLEX AND ITS INFLUENCE ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN RATS

K. A. Shakhno<sup>1</sup>, T. A. Savitskaya<sup>1\*</sup>, D. D. Grinshpan<sup>2</sup>, T. G. Pokrovskaya<sup>3</sup>, V. I. Yakushev<sup>3</sup>, and M. V. Pokrovskii<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State University, Minsk, 220030, Belarus

<sup>2</sup> Research Institute of Physicochemical Problems, Belarusian State University, Minsk, 220030 Belarus

<sup>3</sup> Belgorod State National Research University, Belgorod, 308015 Russia

\* e-mail: savitskayaTA@bsu.by

The composition of complex based on L-arginine and cellulose acetate sulfate in the sodium-salt form has been determined and its structure has been characterized by the computer simulation and spectroscopic methods. Langmuir's equation applies well to the description of complex adsorption on the activated charcoals of various origins. Release of amino acid takes place predominantly into alkaline media. The complex exhibits cardioprotective activity, antihypertensive, and endothelioprotective action in L-arginine doses of 70 – 200 mg/kg.

**Keywords:** L-arginine; L-NAME; cellulose acetate sulfate; water-soluble cellulose derivative; activated charcoal; immobilized complex; endothelial dysfunction.