



ИССЛЕДОВАНИЕ СИНЕРГЕТИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КОМПОНЕНТОВ КОМБИНИРОВАННЫХ КАПСУЛ «COVALIS»

Вахидова Наргиза Мухиддин кизи
Максудова Фируза Хуршидовна
Султанова Раъно Хакимжановна
Живицкий Илья Фуркатович

Ташкентский фармацевтический институт

dr.vaxidovanm@mail.ru

<https://doi.org/10.5281/zenodo.21389962>

Аннотация. Проведено исследование синергетического взаимодействия комбинации антигипертензивного средства и антиоксидантного компонента, обладающей потенциальным кардиопротективным действием. Объектом исследования являлась комбинация «Валсартан 160 мг + Коэнзим Q10 100 мг», разработанная в Ташкентском фармацевтическом институте. Исследование выполнено на модели солевой индуцированной артериальной гипертензии у новозеландских белых кроликов. Оценивали антигипертензивную, кардиопротективную и ангиопротективную активность валсартана и его комбинации с коэнзимом Q10 по показателям артериального давления и морфологического состояния аорты. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности комбинированного применения валсартана и коэнзима Q10 для коррекции сосудистых нарушений при артериальной гипертензии и обосновывают необходимость дальнейших исследований данной комбинации.

Ключевые слова: валсартан, коэнзим Q10, артериальная гипертензия, синергетическое взаимодействие, кардиопротективная активность, ангиопротективная активность, экспериментальная фармакология.

Введение: Артериальная гипертензия остаётся одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современности, являясь ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, инсульт и хроническую болезнь почек [6,7,8].

Одним из эффективных представителей класса блокаторов рецепторов ангиотензина II является валсартан, обладающий выраженным антигипертензивным, кардиопротективным и нефропротективным действием. Препарат эффективно снижает артериальное давление, уменьшает постнагрузку на миокард, препятствует ремоделированию сердечно-сосудистой системы и характеризуется благоприятным профилем безопасности [6,8,9].

Однако развитие сердечно-сосудистых заболеваний сопровождается не только активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, но и усилением процессов окислительного стресса, нарушением функции эндотелия и снижением энергетического обмена в кардиомиоцитах [6,8,9].

Коэнзим Q10 представляет собой эндогенный липофильный антиоксидант, играющий ключевую роль в процессах митохондриального синтеза аденозинтрифосфата и энергетического обеспечения клеток. Благодаря выраженным антиоксидантным свойствам коэнзим Q10 способствует снижению интенсивности свободнорадикального окисления, улучшению функции эндотелия, повышению сократительной способности миокарда и уменьшению выраженности оксидативного повреждения тканей [4,5].

Комбинированное применение валсартана и коэнзима Q10 представляет значительный научный и практический интерес благодаря возможности достижения синергетического терапевтического эффекта. Валсартан обеспечивает эффективную блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и контроль артериального давления, тогда как коэнзим Q10 способствует нормализации клеточного энергетического обмена, снижению выраженности оксидативного стресса и усилению кардиопротективного действия антигипертензивной терапии. Сочетание данных компонентов позволяет одновременно воздействовать на несколько ключевых патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний, что создает предпосылки для повышения эффективности лечения и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений [6,7].

Целью настоящего исследования явилось изучение синергетического взаимодействия валсартана и коэнзима Q10 в составе комбинированных капсул «CoValis» и научное обоснование целесообразности их совместного применения на основе оценки потенциального усиления кардиопротективного и антигипертензивного эффектов.

Материалы и методы. В качестве исследуемых образцов использовали фармацевтические субстанции валсартана и коэнзима Q10. Исследуемые вещества вводили животным раздельно в виде порошков или свежеприготовленных суспензий. Введение осуществляли **per os** (внутрижелудочно) с использованием желудочного зонда [1,3].

Дозы валсартана и коэнзима Q10 рассчитывали индивидуально с учётом массы тела животных и определяли путём пересчёта терапевтической дозы для человека на экспериментальную дозу (мг/кг) с использованием общепринятых коэффициентов межвидового пересчёта.

Экспериментальные животные были распределены на группы в соответствии с дизайном исследования. Схема введения предусматривала:

- раздельное введение валсартана;
- раздельное введение коэнзима Q10;
- совместное введение валсартана и коэнзима Q10 для оценки их возможного синергетического взаимодействия.

Кратность введения, продолжительность курса и режим дозирования определялись экспериментальным протоколом в зависимости от модели исследования (острое или хроническое введение).

Объектом исследования являлась комбинированная композиция «Валсартан 160 мг + Коэнзим Q10 100 мг», разработанная научным исследователем Н. Вахидовой на базе Ташкентского фармацевтического института. Исследуемые компоненты вводили раздельно в виде порошков с целью последующей оценки их комбинированного (синергетического) фармакологического действия. Предлагаемая комбинация обладает потенциальной антигипертензивной, кардиопротективной и ангиопротективной активностью [2,3].

Основными действующими компонентами исследуемой композиции являются валсартан — селективный блокатор рецепторов ангиотензина II типа 1 (AT₁), и коэнзим Q10 — эндогенный митохондриальный антиоксидант. Сочетание данных веществ обеспечивает одновременное воздействие на ключевые патогенетические механизмы развития артериальной гипертензии и ассоциированных с ней сердечно-сосудистых осложнений.

Валсартан селективно блокирует рецепторы ангиотензина II типа 1 (AT₁), снижая сосудистый тонус, подавляя вазоконстрикцию, уменьшая задержку натрия и воды в организме, а также препятствуя ремоделированию сосудистой стенки и миокарда.

Коэнзим Q10 участвует в процессах митохондриального транспорта электронов и синтеза аденозинтрифосфата, проявляет выраженные антиоксидантные свойства, снижает образование активных форм кислорода, ингибирует процессы перекисного окисления липидов, повышает биодоступность оксида азота и способствует восстановлению эндотелиальной функции.

Рациональность сочетанного применения валсартана и коэнзима Q10 обусловлена взаимодополняющими механизмами их действия. Валсартан обеспечивает эффективную блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и контроль артериального давления, тогда как коэнзим Q10 способствует уменьшению выраженности оксидативного стресса, улучшению энергетического обмена в кардиомиоцитах и усилению кардиопротективного действия антигипертензивной терапии. Совместное применение данных компонентов создаёт предпосылки для достижения синергетического терапевтического эффекта и повышения эффективности комплексной терапии артериальной гипертензии.

Сочетанное применение валсартана и коэнзима Q10 предполагает развитие синергетического терапевтического эффекта за счёт одновременного воздействия на различные звенья патогенеза артериальной гипертензии, включая гемодинамические механизмы, обусловленные блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также процессы оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции.

Учитывая предполагаемые механизмы действия компонентов исследуемой комбинации, в качестве экспериментальной модели для оценки их специфической фармакологической активности была выбрана модель солевой индуцированной артериальной гипертензии у лабораторных кроликов. Данная модель широко применяется в доклинических исследованиях антигипертензивных средств, поскольку воспроизводит основные патогенетические изменения, характерные для артериальной гипертензии.

Модель солевой индуцированной артериальной гипертензии характеризуется развитием стойкого повышения артериального давления, нарушением эндотелийзависимой вазодилатации, активацией процессов оксидативного стресса, повышением образования активных форм кислорода, снижением биодоступности оксида азота и развитием структурно-функциональных изменений сосудистой стенки. Это позволяет объективно оценить антигипертензивные, кардиопротективные и эндотелиопротективные эффекты исследуемой комбинации, а также установить возможное наличие синергетического взаимодействия между валсартаном и коэнзимом Q10.

Для повышения воспроизводимости экспериментальной модели использовали повышенное потребление натрия, обеспечиваемое введением животным 2%-ного раствора хлорида натрия (NaCl) в качестве питьевой воды. Данный подход способствовал формированию стойкой артериальной гипертензии, развитию эндотелиальной дисфункции, усилению оксидативного стресса и структурно-функциональных изменений сосудистой стенки [1,3].

Проводили сравнительную оценку антигипертензивной, кардиопротективной и ангиопротективной активности комбинации валсартана и коэнзима Q10 и монотерапии каждым из компонентов, а также изучали синергетическое фармакологическое взаимодействие при их совместном применении на экспериментальной модели солевой индуцированной артериальной гипертензии у кроликов.

Экспериментальные исследования проводили на половозрелых новозеландских белых кроликах массой тела 2,5–3,5 кг. Животных содержали в стандартных условиях вивария при температуре воздуха (20 ± 2) °C, относительной влажности 50–60 % и 12-часовом режиме свет/темнота. Кролики имели свободный доступ к питьевой воде и

стандартному лабораторному рациону либо модифицированной диете в соответствии с дизайном эксперимента.

Перед началом исследования животные проходили 7-дневный период акклиматизации к условиям содержания. Все экспериментальные процедуры выполняли в соответствии с положениями **Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей** (Страсбург, 1986), а также требованиями надлежащей лабораторной практики (GLP). Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биоэтике [1,2].

Животные были рандомизированы на четыре экспериментальные группы ($n = 3$ в каждой группе):

Интактная группа — животные, не подвергавшиеся моделированию артериальной гипертензии и не получавшие исследуемые препараты.

Контрольная группа (патологический контроль) — животные с индуцированной артериальной гипертензией, не получавшие фармакологического лечения.

Опытная группа 1 — животные с индуцированной артериальной гипертензией, получавшие валсартан.

Опытная группа 2 — животные с индуцированной артериальной гипертензией, получавшие комбинацию валсартана и коэнзима Q10.

Для индукции артериальной гипертензии животным контрольной и опытных групп в качестве питьевой воды предоставляли 2%-ный раствор хлорида натрия (NaCl; 20 г/л) в течение 14 суток. Данная схема обеспечивала формирование стойкого повышения артериального давления, сопровождавшегося развитием эндотелиальной дисфункции и усилением оксидативного стресса.

По завершении периода моделирования (на 14-е сутки) у животных измеряли артериальное давление для подтверждения формирования экспериментальной модели артериальной гипертензии, после чего приступали к проведению фармакологической коррекции исследуемыми препаратами.

Начиная с 15-х суток эксперимента, животным опытных групп исследуемые препараты вводили ежедневно per os в следующих дозах:

валсартан — 8 мг/кг массы тела;

комбинацию валсартана (8 мг/кг) и коэнзима Q10 (10 мг/кг);

валсартан — 4 мг/кг массы тела;

комбинацию валсартана (4 мг/кг) и коэнзима Q10 (5 мг/кг).

Исследуемые препараты вводили в течение установленного периода эксперимента в виде свежеприготовленных суспензий с использованием желудочного зонда. Дозы валсартана и коэнзима Q10 были выбраны на основании данных литературы и результатов межвидового пересчёта терапевтических доз для экспериментальных животных.

Препараты вводили перорально один раз в сутки с использованием желудочного зонда. Курс терапии составлял 28 суток. Дозы исследуемых препаратов рассчитывали на основании межвидового пересчёта терапевтической дозы для человека с учётом массы тела экспериментальных животных и особенностей их метаболизма.

Животные контрольной группы после завершения этапа моделирования артериальной гипертензии специфической фармакотерапии не получали. Вместо этого им ежедневно вводили соответствующий растворитель (vehicle) перорально с использованием желудочного зонда в объёме, эквивалентном объёму введения исследуемых препаратов в опытных группах, на протяжении всего периода наблюдения. Это позволило исключить влияние процедуры введения и используемого растворителя на полученные результаты и оценить естественное течение патологического процесса.

Животным интактной группы также ежедневно вводили растворитель в аналогичном объёме и режиме без предварительной индукции артериальной

гипертензии, что обеспечивало корректное сравнение с экспериментальными группами.

Оценка специфической фармакологической активности включала неинвазивное измерение артериального давления, определение показателей оксидативного стресса, а также морфологическое исследование аорты с оценкой толщины сосудистой стенки, состояния эндотелия и выраженности структурных изменений сосудистой стенки [1,3].

Полученные результаты. Анализ показателей артериального давления подтвердил успешное формирование экспериментальной модели солевой индуцированной артериальной гипертензии у лабораторных кроликов.

В интактной группе значения артериального давления оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения и соответствовали физиологической норме (систолическое артериальное давление (САД) — 108–113–109 мм рт. ст.; диастолическое артериальное давление (ДАД) — 77–82–74 мм рт. ст.), что свидетельствует о корректности условий проведения эксперимента. При макроскопическом исследовании аорта характеризовалась высокой эластичностью, равномерной толщиной сосудистой стенки, бледно-розовой окраской и гладкой блестящей поверхностью интимы, соответствующей нормальному морфологическому строению сосуда.

У животных патологической контрольной группы на фоне длительного потребления 2%-ного раствора хлорида натрия наблюдалось достоверное повышение артериального давления уже к 14-м суткам эксперимента (САД — 135 ± 5 мм рт. ст.; ДАД — 93 ± 4 мм рт. ст.), которое сохранялось до окончания исследования (42-е сутки: САД — 139 ± 8 мм рт. ст.; ДАД — 88 ± 7 мм рт. ст.). Полученные данные подтверждают формирование устойчивой экспериментальной артериальной гипертензии. Макроскопически аорта характеризовалась снижением эластичности, неравномерным утолщением сосудистой стенки, изменением её окраски и тусклой поверхностью интимы, что свидетельствует о развитии процессов сосудистого ремоделирования.

У животных, получавших валсартан в дозе 8 мг/кг массы тела, к 42-м суткам исследования отмечалось снижение артериального давления по сравнению с патологической контрольной группой (САД — 127 ± 7 мм рт. ст.; ДАД — 78 ± 4 мм рт. ст.). Одновременно наблюдалось частичное восстановление морфологического состояния аорты: сохранялось умеренное утолщение сосудистой стенки, однако её эластичность, окраска и состояние интимы были значительно ближе к показателям интактной группы, что свидетельствует о выраженном ангиопротективном действии валсартана. В группе, получавшей Валсартан 8 мг, отмечалось снижение артериального давления (САД: 127 ± 7 мм рт. ст.; ДАД: 78 ± 4 мм рт. ст. к 42-м суткам) с частичным восстановлением структуры аорты: умеренное утолщение стенки сохранялось, однако эластичность, цвет и состояние интимы приближались к норме.

В группе комбинированной терапии Валсартан 8 мг/кг и коэнзим Q10 10 мг/кг наблюдалось несколько более выраженное снижение систолического давления (САД: 126 ± 4 мм рт. ст.), при сопоставимых значениях диастолического давления. Макроскопически отмечалось более полное восстановление эластичности и состояния интимы, что свидетельствует о более выраженном ангиопротективном эффекте комбинации.

В опытной группе 3, получавшей валсартан в дозе 4 мг/кг массы тела, к 42-м суткам исследования отмечалось умеренное снижение артериального давления (САД — 134 ± 6 мм рт. ст.; ДАД — 86 ± 4 мм рт. ст.). При макроскопическом исследовании аорты сохранялось умеренное утолщение сосудистой стенки, эластичность была снижена, а цвет и состояние интимы были менее близки к показателям интактной группы по сравнению с опытной группой 1, получавшей валсартан в дозе 8 мг/кг, что свидетельствует о дозозависимом характере ангиопротективного действия препарата.

В опытной группе 4, получавшей комбинацию валсартана в дозе 8 мг/кг и коэнзима Q10 в дозе 10 мг/кг, к 42-м суткам исследования наблюдалось снижение артериального давления (САД — 136 ± 5 мм рт. ст.; ДАД — 88 ± 5 мм рт. ст.). При макроскопической оценке аорты отмечалось частичное восстановление эластичности сосудистой стенки и состояния интимы, однако степень выраженности этих изменений уступала таковой в группе монотерапии валсартаном в дозе 8 мг/кг. Полученные результаты свидетельствуют о менее выраженном антигипертензивном и ангиопротективном эффекте исследуемой комбинации в использованных дозах.

Результаты экспериментального исследования представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Влияние комбинации Валсартана и Коэнзима Q10 на показатели артериального давления у кроликов с солевой индуцированной гипертензией ($M \pm SD$)

Группы	АД (мм рт.ст.), день 0		АД (мм рт.ст.), день 14		АД (мм рт.ст.), день 42	
	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД
Интактная группа	108 ± 4	77 ± 5	113 ± 6	82 ± 5	109 ± 7	74 ± 6
Контроль 1	113 ± 5	72 ± 6	135 ± 5	93 ± 4	139 ± 8	88 ± 7
Опытная группа 1	115 ± 6	81 ± 5	138 ± 7	89 ± 5	127 ± 7	78 ± 4
Опытная группа 2	110 ± 5	79 ± 7	130 ± 6	86 ± 6	126 ± 4	81 ± 5
Опытная группа 3	112 ± 4	75 ± 6	139 ± 4	88 ± 4	134 ± 6	86 ± 4
Опытная группа 4	109 ± 7	82 ± 4	141 ± 5	90 ± 7	136 ± 5	88 ± 5

Таблица 2

Макроскопическая характеристика аорты у экспериментальных животных ($M \pm SD$)

Группы	Эластичность стенки	Толщина стенки	Цвет	Состояние интимы
Интактная группа	высокая	Равномерная	Бледно-розовый, однородный	Гладкая, блестящая
Контроль 1	Частично сохранена	Утолщена, неравномерная	Серовато-белесоватый	Тусклая
Опытная группа 1	Частично сохранена	Умеренно утолщена	Близкий к норме	Преимущественно гладкая
Опытная группа 2	Практически полностью сохранена	Умеренно утолщена	Близкий к норме	Более гладкая
Опытная группа 3	Частично сохранена	Умеренно утолщена	Менее близок к норме	Менее гладкая
Опытная группа 4	Частично сохранена	Умеренно утолщена	Менее близок к норме	Менее гладкая

Выводы: В настоящем исследовании установлено, что длительная солевая нагрузка приводит к развитию устойчивой артериальной гипертензии у кроликов, сопровождающейся сосудистым ремоделированием.

Монотерапия валсартаном способствовала снижению артериального давления и частичному восстановлению структуры аорты. Комбинированное применение валсартана и коэнзима Q10 сопровождалось более выраженным антигипертензивным и ангиопротективным эффектом по сравнению с монотерапией.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности комбинации валсартана и коэнзима Q10 для коррекции сосудистых нарушений при артериальной гипертензии. Однако для окончательного подтверждения синергетического взаимодействия необходимы дальнейшие экспериментальные исследования.

References:

- 1.Справочник Видаль. Лекарственные препараты в Узбекистане: Справочник. М.:АстраФармСервис, 2008г. 704с.
- 2.Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта // Л Медгиз 1963,-152 с.
- 3.Методические указания в Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. ХАБРИЕВА. Издание второе, переработанное и дополненное // М.: - 2005. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.-830с.
- 4.Горохова С.Г. Совместное применение статинов и коэнзима Q10 в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // Атмосфера. Кардиология. №3, 2008г. Стр.22-25.
- 5.Anna Di Lorenzo, Gabriella Iannuzzo, Alessandro Parlato, Gianluigi Cuomo, Crescenzo Testa, Marta Coppola, Giuseppe D'Ambrosio, Domenico Alessandro Oliviero, Silvia Sarullo , Giuseppe Vitale, Cinzia Nugara, Filippo M. Sarullo, Francesco Giallauria. Clinical Evidence for Q10 Coenzyme Supplementation in Heart Failure: From Energetics to Functional Improvement // J. Clin. Med. 2020, 9, 1266. P.1-17.
- 6.Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Дралова О.В. Когда назначать валсартан? Применение блокатора рецепторов ангиотензина валсартана в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний // Артериальная гипертензия. Том 19. №5 2013г. Стр.-458-471.
- 7.Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Комбинированная терапия артериальной гипертензии — надежный путь достижения цели // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010.6(6). Стр.-859-864.
- 8.Вахидова Н.М., Максудова Ф.Х. Изучение специфической активности комбинированных таблеток с антигипертензивным действием // Eurasian journal of medical and natural sciences Innovative Academy Research Support Center. -2025.- Vol 5.-Issue 1.-P.196-201(ISSN=2181-287X).
- 9.Vaxidova N.M., Maksudova F.X. Valsartan va sakubitril substansiyalarining struktura-mexanik va texnologik xossalarini o'rganish borasidagi tadqiqotlar // Farmasevtika jurnali.-2025.- №06.-B.36-40.