

УДК 616.12 – 008.331.1– 08.

**ВПЛИВ МЕТОПРОЛОЛУ, МЕТОПРОЛОЛУ З КВЕРЦЕТИНОМ ТА МЕТОПРОЛОЛУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ НА ПРОЦЕСИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ****Ганич О.Т.***Кафедра факультетської терапії Ужгородського національного університету, м. Ужгород; кафедра фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ*

**РЕЗЮМЕ:** 51 щура з систолічною артеріальною гіпертензією лікували метопрололом, метопрололом із кверцетином і метопрололом із тіотриазоліном протягом 90 днів. Використання метопрололу в експерименті на щурах зі спонтанною артеріальною гіпертензією показало виражений антиоксидантний ефект цього препарату. Доведено, що лікувальний комплекс метопрололу і тіотриазоліну був найбільш ефективним у порівнянні з іншими схемами лікування щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, метопролол, кверцетин, тіотриазолін

**Вступ.** В усіх країнах світу зареєстроване значне зростання захворюваності органів серцево-судинної системи, в тому числі збільшення випадків артеріальної гіпертензії (АГ), що спричинило підвищення рівня смертності та інвалідності населення. На АГ хворіє п'ята частина дорослого населення світу. З метою надання більш ефективної медичної допомоги хворим створена Національна програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні [6, 12].

Наукові дослідження останніх років свідчать, що надлишкове утворення вільних радикалів із подальшим розвитком функціональних і біохімічних змін в міокарді та судинах є одним із патогенетичних механізмів розвитку артеріальної гіпертензії [1, 19, 16]. Для лікування артеріальної гіпертензії застосовують препарати різних хімічних груп та механізму дії, в тому числі, β-адреноблокатори. Як свідчать наукові дослідження β-адреноблокатор метопролол входить до складу основних груп антигіпертензивних медикаментів [2, 10, 11, 14, 21]. Сучасна стратегія лікування АГ включає комбіновану фармакотерапію, в тому числі і застосування метаболічних препаратів [4, 5, 15, 28].

Спонтанна артеріальна гіпертензія (САГ) у щурів є експериментальною моделлю, що за патогенетичними механізмами найбільш відповідає АГ у людей. Тому в усьому світі на даній моделі вивчають ефективність антигіпертензивних засобів [3, 18, 23, 26, 27, 29, 30]. Ефективність метопрололу при АГ у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, а також вплив на ефективність лікування включення в схему лікування метаболічних засобів вивчені недостатньо.

**Мета дослідження** – вивчити вплив метопрололу, його сумісного застосування з кверцетином та тіотриазоліном на процеси вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ) у крові та міокарді щурів із САГ.

**Матеріал та методи.** Функціональний стан системи ВРПОЛ досліджували у змішаній артеріаль-

но-венозній плазмі крові та гомогенаті міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією. Для цього використовували метод реєстрації спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ) за допомогою хемілюмінометра ХЛМ1Ц-01 [8, 17].

Зразки плазми крові для дослідження отримували шляхом змішування у скляних пробірках 0,2 мл артеріально-венозної крові з 9,0 мл калійного фосфатного буферного розчину для хемілюмінесценції (розчин 1:46) для попередження її згортання. Склад буферного розчину: 100 мМ КСІ, 20 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ . Величину рН 7,4 доводили 0,1 N розчином КОН. Пробірки центрифугували 15 хвилин при  $3000 \text{ хвилини}^{-1}$  для відокремлення елементів крові від плазми. Плазму крові у повному об'ємі переносили до пластикових кювет хемілюмінометра.

Наважки тканини міокарда гомогенізували у скляному гомогенізаторі на льодовій бані у калійному фосфатному буферному розчині для хемілюмінесценції, фільтрували через чотири шари марлі та розводили на цьому ж буферному розчині до кінцевої концентрації (тканина/розчин), відповідно, 3,7 мг/мл та 5,6 мг/мл у 9,0 мл загального об'єму. До реєстрації хемілюмінесценції зразки плазми крові та гомогенатів тканини зберігали на льодовій бані не довше трьох годин.

Перед записом хемілюмінограм зразки плазми крові та гомогенати тканини міокарда (біологічні субстрати) впродовж 10 хвилин витримували у повній темряві у пристрої "Біостат" хемілюмінометра при  $+37^\circ\text{C}$ . Після цього визначали рівень СХЛ біологічного субстрату за показаннями хемілюмінометра впродовж 1 хв (імп/хв). В гомогенатах тканини міокарда щурів визначали вміст сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБКАС) і виражали в мікромоль/літр [4].

Досліди проведені на 51 щурі, з яких 42 щурі були зі САГ лінії НІСАГ (по 7 тварин у кожній дослідній групі), а 9 щурів лінії WKY (Wistar-Kyoto rats) були контрольними (нормотензивними). Тва-

рини поділені на 7 груп: 1 – нормотензивні щури, 2 – контрольні щури зі САГ, 3 – щури зі САГ, які отримували метопролол в дозі 20 мг/кг, 4 – щури зі САГ, які отримували кверцетин в дозі 25 мг/кг, 5 – щури зі САГ, які отримували метопролол в дозі 20 мг/кг та кверцетин в дозі 25 мг/кг, 6 – щури зі САГ, які отримували тіотриазолін в дозі 50 мг/кг, 7 – щури зі САГ, які отримували метопролол в дозі 20 мг/кг та тіотриазолін в дозі 50 мг/кг.

Порошок метопрололу (виробництва фармацевтичної фірми “Артеріум”) розчиняли у воді і застосовували щоденно в дозі 20 мг/кг маси протягом 90 днів. Кверцетин (25 мг/кг маси тіла тварини, Борщівський хіміко-фармацевтичний завод) та тіотриазолін (50 мг/кг маси тіла тварини, НВО “Фарматрон”) призначали щурам як додаток до їжі.

Артеріальний тиск вимірювали на хвостовій артерії тварин за допомогою спеціального приладу і виражали в міліметрах ртутного стовпчика (мм.рт.ст.). Кожну тварину утримували в окремих спеціальних клітках із постійним доступом до скляної поїлки.

Отримані кількісні результати обробляли математично-статистичними методами на IBM PC “Pentium” в програмі “Statistica for Windows 5.1” з визначенням частотного розподілу, середніх величин, помилки середньої величини з використанням критерію t Стьюдента. Достовірність результатів вважали встановленими при імовірності її не менше 95 % ( $p < 0,05$ ).

Досліди проведені на кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (завідувач кафедри – член-кореспондент НАН і АМН України, д.м.н., проф. Чекман І.С.) та лабораторії Інституту медицини АМН України (завідувач лабораторії – к.м.н. Стежка В.А.). Робота виконана в рамках договору про наукову співпрацю між кафедрою факультетської терапії УжНУ (зав. каф. – проф. Ганич Т.М.) та кафедрою терапії №2 КНМУ ім. Богомольця (зав. каф. – проф. Свінціцький А.С.) від 30.10.2006 року щодо спільного дослідження перспективних вітчизняних препаратів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** В попередніх дослідженнях встановлено, що метопролол достовірно знижує артеріальний тиск у щурів зі САГ. Сумісне застосування метопрололу з кверцетином або тіотриазоліном не сприяло підвищенню антигіпертензивної дії даного  $\beta$ -адреноблокатора.

Показники хемілюмінесценції плазми крові у щурів зі САГ відрізнялися від таких у щурів лінії Вістар (табл. 1). Зокрема, у перших достовірно вищою була інтенсивність СХЛ плазми крові  $469 \pm 61$  імп/хв проти  $308 \pm 39$  імп/хв. Підтвердженням цьому є достовірно більш високий вміст у тканині міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією низькомолекулярного маркера інтенсивності процесу ПОЛ – ТБКАС ( $30,7 \pm 2,7$  мм/л) проти ( $20,3 \pm 1,8$  мм/л), ніж у щурів лінії Вістар.

Застосування метопрололу у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією викликало у плазмі крові зниження вмісту гідроперекисів ліпідів та ТБКАС: СХЛ  $469 \pm 61$  проти  $367 \pm 22$ . Кверцетин та тіотриазолін також зменшували інтенсивність СХЛ до  $355 \pm 25$  і  $321 \pm 0$  відповідно.

Такий же напрямок змін у міокарді щурів зі САГ під впливом сумісного застосування метопрололу з кверцетином та тіотриазоліном у досліджуваних тварин спостерігався і щодо низькомолекулярного маркера оксидантного стресу – ТБКАС (табл. 1).

Таким чином, метопролол сприяв нормалізації активності показників перекисного окислення ліпідів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією. Сумісне застосування метопрололу з кверцетином або тіотриазоліном проявляло більш виражений лікувальний ефект.

Аналізуючи результати проведених досліджень та дані літератури можна пояснити механізм лікувальної дії кверцетину та тіотриазоліну при сумісному застосуванні з метопрололом.

При дії на організм негативних екзогенних фізичних факторів, хімічних сполук, при різних захворюваннях у тканинах утворюється велика кількість вільних радикалів, які викликають пошкодження функції клітинних мембран, порушення обміну речовин [1, 16, 19]. Протидіє цим процесам антиоксидантна система організму, що має властивості контролювати та інгібувати всі етапи вільно-радикальних реакцій, починаючи з їхньої ініціації і закінчуючи фіналом – утворенням гідроперекисів і малонового діальдегіду. Ферментним і неферментним шляхами ланки антиоксидантної системи захисту організму вловлюють активні субстанції, що утворилися реакційно, запобігають їх надлишковому синтезу, підтримують незмінність структури генетичного матеріалу у складових частин мембран. До основних ендогенних антиоксидантів відносять ферменти (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза), відновлений глутатіон, вітаміни груп E, A, C, P, фосфоліпіди, убіхінон, амінокислоти, що містять метали (цистеїн і цистин, метіонін), ліпоєву кислоту, церулоплазмін, фенольні сполуки [19, 20]. Антиоксидантні властивості проявляють препарати рослинного походження флавоноїди, а також синтетичний препарат – тіотриазолін.

Нормалізуючий ефект метопрололу на показники перекисного окислення ліпідів у щурів зі САГ можна пояснити зниженням АТ та зменшенням впливу цього ендогенного фактора на організм тварин.

Особливе значення у профілактиці серцево-судинних захворювань мають флавоноїди. Дослідженнями встановлена висока антиоксидантна дія різних флавоноїдів, в тому числі кверцетину. Фенольна структура флавоноїдів взаємодіє з вільними радикалами, зменшуючи інтенсивність перекисного окислення ліпідів, гальмуючи утворення

основного негативного чинника – малонового діальдегіду. За антиоксидантною активністю кверцетин перевищує  $\alpha$ -токоферол і ретинол. Окрім того, біофлавоноїди, особливо кверцетин, впливають на антиоксидантні системи самого організму стимулюючи активність каталази, супероксиддисмутази [20, 24, 25].

Кверцетин виявляє мембраностабілізуючу дію, сприяючи нормалізації функції мембран шляхом безпосередньої біохімічної взаємодії з цими важливими компонентами клітин організму. А при САГ саме і порушується функція мембран кардіоцитів. Також для кверцетину характерні антигипертензивні, імунорегулюючі, антигіпертензивні, капіляророзширювальні, антиангінальні, гіполіпідемічні властивості [4, 20].

Значний теоретичний і практичний інтерес для експериментальної і клінічної фармакології має впровадження в медичну практику нового оригінального вітчизняного препарату метаболічної природи тіотриазоліну. Наявність у хімічній структурі сірки, триазолових кілець і метильної групи сприяли прояву різнобічної фармакологічної активності цього медикаменту. Даний медикамент ви-

являє регулюючий вплив на білковий, ліпідний, вуглеводний, енергетичний обмін речовин, збільшує компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, зменшує пригнічення процесів окислення в циклі Кребса, сприяє збереженню АТФ в тканинах. Такий нормалізуючий вплив на обмін речовин зумовлює можливість застосування препарату для лікування дистрофічних процесів в різних органах та тканинах, зокрема в печінці, міокарді та інших. Препарат виявляє виражену антиоксидантну активність, що важливо для більш вираженої лікувальної дії. Тіотриазолін зменшує чутливість тканин до катехоламінів. Це підвищує його фармакотерапевтичну дію не тільки при серцево-судинних захворюваннях, але і при захворюваннях інших систем організму. Цей лікарський засіб попереджує виникнення та зменшує розміри некрозу міокарда, що підвищує його цінність при патології серцево-судинної системи. Ще одна особливість тіотриазоліну – підвищення антиоксидантної функції печінки [9]. Відзначені особливості тіотриазоліну мають значення у нормалізуючій дії медикаменту на процеси перекисного окислення ліпідів при САГ у щурів.

Таблиця 1

Вплив метопрололу, кверцетину, тіотриазоліну та їх сумісного застосування на активність системи ВРПОЛ у плазмі крові та міокарді щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією

Серії досліджень	СХЛ імп/хв. (у плазмі)	ТБКАС мм/л (у міокарді)
1. Контрольна група. Щури лінії WKY	308±39	20,3±1,8
2. Щури зі САГ лінії НІСАГ	469±42*	30,7±2,7*
3. Щури зі САГ лінії НІСАГ + метопролол	371±24**	25,3±1,4**
4. Щури зі САГ лінії НІСАГ + кверцетин	381±22***	23,4±1,8***
5. Щури зі САГ лінії НІСАГ + метопролол + кверцетин	374±26****	22,5±0,6****
6. Щури зі САГ лінії НІСАГ + тіотриазолін	350±25*****	23,1±0,6*****
7. Щури зі САГ лінії НІСАГ + метопролол + тіотриазолін	279±17*****	21,2±0,7*****

\* P < 0,05 між 1 і 2 серією досліджень

\*\* P < 0,05 між 2 і 3 серією досліджень

\*\*\* P < 0,05 між 2 і 4 серією досліджень

\*\*\*\* P < 0,05 між 2 і 5 серією досліджень

\*\*\*\*\* P < 0,05 між 2 і 6 серією досліджень

\*\*\*\*\* P < 0,05 між 2 і 7 серією досліджень

**Висновки.** 1. Показники хемілюмінесценції плазми крові у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією відрізнялися від таких у нормотензивних щурів.

2. Курсове застосування метопрололу в експерименті на щурах зі спонтанною артеріальною гіпертензією продемонструвало виражену антиоксидантну дію препарату.

3. Тримісячний курс кверцетину виявив деяку

тенденцію до покращення показників перекисного окислення ліпідів у гіпертензивних щурів, а аналогічне застосування тіотриазоліну продемонструвало більш виражений антиоксидантний ефект.

4. Тенденція до найбільш вираженого впливу на перекисне окислення ліпідів спостерігалась при сумісному застосуванні метопрололу разом із тіотриазоліном та метопрололу разом із кверцетином.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Барабой В.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В. Барабой, Д. Сутовой. – К.: Наукова думка, 1997. – 420 с.
2. Березин А.Е. Современные перспективы клинического применения блокаторов бета-адренорецепторов у пациентов с артериальной гипертензией, расширение или сужение терапевтического диапазона? / А.Е.Березин // Укр. мед. часопис. – 2007. – Т.62, № 6. – С. 3 – 16.

3. Синтетическая АТФ-синтезирующая способность митохондрий печени спонтанно гипертензивных крыс (SHR), роль кальциевой перегрузки митохондрий / Е.Ю. Будников, А.Ю. Постнов, А.Д. Дорожук и соавт. // Кардиология. – 2002. – Т. 42, №12. – С.47–50.
4. Галенко-Ярошевский П.А. Очерки метаболической фармакологии / Галенко-Ярошевский П.А., Чекман И.С., Горчакова Н.А. – М.: Медицина, 2001. — 240 с.
5. Дзяк Г.В. Комбінована терапія артеріальної гіпертензії / Г.В. Дзяк // Внутрішня медицина.– 2008. – № 3(9). – С. 8–12.
6. Коваленко В.Н. Функциональная морфология желудочков сердца как основа изменения геометрии сокращений / В.Н. Коваленко // Укр. кардіолог. журн. – 2004. – № 2. – С. 78–82.
7. Леоненко О.Б. Методы определения интенсивности перекисного окисления липидов // Биохимические, иммунологические и биофизические методы в токсикологическом эксперименте (методическое руководство) / Леоненко О.Б. – К., 1989. – С.25-32.
8. Тиотриазолин / [Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др.] – Львов: Наутилус, 2005. – 156 с.
9. Маколкин В.И. Какие β-адреноблокаторы следует назначать для лечения артериальной гипертензии / В.И. Маколкин // Кардиология. – 2008. – Т 48, № 7. – С. 62 – 63.
10. Маркевич С.Ю. Современное лечение артериальной гипертензии: изменились ли позиции бета-адреноблокаторов? / С.Ю. Маркевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 4. – С. 96–98.
11. Москаленко В.Ф. Основні напрямки реалізації Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні / В.Ф. Москаленко, В.М. Коваленко // Укр. кардіолог. журн. – 2000. – № 5. – С. 6–9.
12. Сахарчук И.И. Справочное руководство по использованию современных лекарственных средств / Сахарчук И.И. – Издательство Архетип, 2008.– 639 с.
13. Свищенко Е.П. Артериальная гипертензия. Практическое руководство. / Е.П. Свищенко, В.Н. Коваленко; под ред. В.Н.Коваленко. – К.: Морион, 2001. – 528 с.
14. Сиренко Ю.Н. Артериальная гипертензия: какова наша главная цель? / Ю.Н. Сиренко // Therapia. – 2006. – № 3. – С.12–16.
15. Стежка В.А. Функциональное состояние системы свободнорадикального окисления как патогенетически обоснованный критерий гигиенической оценки воздействия на организм факторов производственной и окружающей среды / В.А. Стежка // Довкілля та здоров'я. – 1999. –№1. – С.2-9.
16. Комплексний вплив активаторів і блокаторів мембранних каналів на показники геодинаміки щурів з нормальним артеріальним тиском та зі спонтанною гіпертензією / К.В. Тарасова, І.М. Карвацький, В.Г. Шевчук [та ін.] // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, №4. – С. 117-121.
17. Чекман І.С. Флавоноїди: фармакотерапевтичний аспект / І.С. Чекман, І.В. Завалько // Фітотерапія. Науково-практичний часопис. – 2008. – №1. – С.3-11.
18. Brody T. Human Pharmacology. Molecular to Clinic / Brody T., Larner J., Minneman K. – Mosby, 1998. – 1001 p.
19. Chang Y.F. Reactive oxygen species production is involved in quercetin – induced apoptosis in human hepatica cells / Y.F. Chang, Chi Chin-Wen, Wang Jane-Jen // Nutrition and cancer. – 2006. – Vol. 55. – P. 201–209.
20. Drilla C.G. Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats / C.G. Drilla, L. Matsubara, K.T. Weber // Hypertension. – 1996. – Vol. 28. – P. 269-275.
21. Foras L.D. Quercetin in treatment cardio-vascular / L.D. Foras // The radical Research. – 2005. – Vol. 39. – P. 1052-1076.
22. Horvathova K., Novotny L., Vachalkova A. The free radical scavenging activity of four flavonoids determined by the comet assay / K. Horvathova, L. Novotny, A. Vachalkova // Neoplasma. – 2003. – Vol. 50, № 4. – P. 291–295.
23. Mitogen-activated protein kinase contributes to elevated basal tone in aortic smooth muscle from hypertensive rats / J. Kim, Y.R. Lee, C.H. Lee [et al.] // European Journal of Pharmacology. – 2005. – Vol. 514, № 2–3. – P. 209–215.
24. Calcimetic NPSR-568 induces Hypotensive Effect in Spontaneously Hypertensive Rats / A. Rubezinska, K. Bobluskvi, A. Lehmann [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2005. – Vol. 8, № 3. – P. 364–371.
25. Salerno E. Pharmacology for Health professionals / Salerno E. – Mosby, 1999. – 827 p.
26. Terry B.J.K. Sleep-related Changes in Cardiovascular neural regulation in spontaneously rats / B.J.K. Terry, C.H.Y. Cheryl // Circulation. 2005. – Vol. 112, №6. – P. 849-854.
27. Dissociation of hypertension and fixed interval responding in two separate strains of genetically hypertensive rats / J.R. Wickens, J. Macfarlane, C. Booker. [et al.] // Behavioral Brain Research. – 2004. – Vol. 152, №2. – P. 393-401.

## SUMMARY

INFLUENCE OF METHOPROLOL, METHOPROLOL WITH KVERCETINE AND METHOPROLOL WITH THYOTRIASOLINE ON LIPIDS PEROXYDE OXYDATING PROCESSES OF RATS WITH SPONTANEOUS ARTERIAL HYPERTENSION

Hanich O.T.

51 rats with systolic arterial hypertension have been treated with methoprolol, methoprolol with kvercetine and methoprolol with thyotriazoline during 90 days. Usage of methoprolol in experiment on rats with spontaneous arterial hypertension showed strong antioxydantive effect of this medicine. It was stated that treating complex of methoprolol and thyotriazoline was most effective comparing other used schemes of treatment of the rats with spontaneous arterial hypertension.

**Key words:** arterial hypertension, methoprolol, kvercetine, thyotriazoline