 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА**

**“ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ”**

**ДОВГАНЬ РОМАН СТЕПАНОВИЧ**

УДК: 616.127-018:57.086.3:

616.12-008.331.1:57.084

ЕФЕКТИВНІСТЬ БІПРОЛОЛУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ З МЕТАБОЛІТНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ( КВЕРЦЕТИН, ТІОТРИАЗОЛІН) У ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

14. 03. 05 – фармакологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Київ – 2009**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України.

**Науковий керівник:** член-кореспондент НАН та АМН України,

доктор медичних наук, професор

**Чекман Іван Сергійович**,

Національний медичний університет

ім. О. О. Богомольця, завідувач кафедри фармакології

та клінічної фармакології

**Офіційні опоненти:**

* доктор медичних наук, професор **Французова Стелла Борисівна,** Інститут фізіології

ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ, старший науковий співробітник відділу

загальної та молекулярної патофізіології.

* доктор медичних наук **Захарова Валентина Петрівна,** ДУ « Інститут

серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова АМН України», м. Київ,

старший науковий співробітник.

* Захист відбудеться « \_22\_ » \_жовтня\_ 2009 р. о \_15\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради

Д 26.550.01 при Державній установі «Інститут фармакології та токсикології АМН України»

за адресою: 03680, м. Київ, вул. Е. Потьє, 14

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи «Інститут фармакології та токсикології АМН України» за адресою: 03680, м. Київ, вул. Е. Потьє, 14

Автореферат розісланий « \_\_ » \_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01

кандидат біологічних наук І.В. Данова

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** З середини ХХстоліття вусіх країнах світу зареєстроване значне зростання захворюваності органів серцево-судинної системи, в тому числі артеріальної гіпертензії (АГ),що спричинило підвищення рівня смертності та інвалідності населення. В Україні на артеріальну гіпертензію страждає близько 30% дорослого населення (Ю.М. Сіренко, 2008). ВООЗ у 1996 р. визнала, що у Росії та Україні спостерігається висока частота ускладнень АГ (мозкові інсульти, інфаркти, серцева недостатність). Усе це послужило підставою для створення Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні (В.Ф.Москаленко, В.М.Коваленко, 2000).

Упродовж останніх років в медичну практику впроваджені нові препарати для лікування АГ: адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори ангіотензинових рецепторів, антагоністи кальцію, діуретики. Застосування антигіпертензивних препаратів (АП) значно підвищує ефективність фармакотерапії АГ, зменшує кількість ускладнень, поліпшує якість життя хворих (Ю.М. Сіренко, 2005; I. Haruhisa, 2008; S. Timo, 2008; Є.П. Свіщенко, 2009 ), але не завжди запобігає негативним змінам у міокарді і судинах (К.М. Амосова і співавт., 2008; Г.В. Дзяк, 2008). Останнім часом фармакологи і клініцисти інтенсивно вивчають новий ß1-адреноблокатор біпролол (міжнародна назва бісопролол). Бісопролол знижує артеріальний тиск, зменшує потребу міокарда в кисні, виявляє антиоксидантний ефект (А.Е. Берёзин, 2007; В.И. Маколкин, 2008; H. Thomas 2009; Francisco M.,2009; И.В. Головач, 2009; Н.В. Жданкина, 2009; Ю.Б. Белоусов, 2009).

Дисертаційна робота є продовженням досліджень співробітників кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з розробки нових, ефективніших методів лікування АГ шляхом спільного застосування АП з метаболітними лікарськими засобами (И.С.Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова, 2003). Останніми роками вітчизняні і зарубіжні дослідники звернули увагу на флавоноїди. Флавоноїди – фенольні речовини, що виявляють різноманітну клініко-фармакологічну активність і застосовуються для лікування багатьох захворювань (В.П. Георгієвський і співавт., 1990; Н.П. Максютіна, Л.Б. Пилипчук, 1996; І.С. Чекман, 2003)*.* До найпоширеніших флавоноїдів належить кверцетин, який виявляє антиоксидантну, мембраностабілізуючу, гіпохолестеринемічну дію, нормалізує обмін речовин в організмі (M.G. Herdod et al. 1995; П.В. Мойжишова і співавт., 1999; G. Hubbard, 2003)*.* До кардіопротекторів відносять вітчизняний метаболітний препарат тіотриазолін, що має різнобічну фармакологічну активність і широко застосовується в клінічній практиці для лікування стенокардії та інших захворювань (В.В. Дунаев і співавт., 2000; І.А. Мазур і співавт., 2005; В.Н. Бобирев, 2009)*.* Однак відсутні дані про властивість кверцетину і тіотриазоліну впливати на антигіпертензивну ефективність бісопрололу, а також можливість поєднаного застосування цих медикаментів.

Останніми роками фармакологи світу проводять експериментальні дослідження різних аспектів патогенезу розвитку АГ та ефективності АП на тваринах шляхом моделювання цієї патології. Сьогодні дослідження найчастіше проводять на щурах зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) лінії НІСАГ (Е. Ю. Будников и соавт., 2002; В. Ф. Максимов и соавт., 2004; A. Rubezinska еt al., 2005; J. Carlstrom, 2007; R. Gavin, 2008).

**Зв’язок дисертації з науковими програмами, планами, темами.**Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідної тематики кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за темою: «Розробка та впровадження нової технології лікування артеріальної гіпертензії», № державної реєстрації 0107U003592.

**Мета дослідження** Оптимізація ефективності бета-адреноблокатора біпролола за умов довготривалого застосування з препаратами метаболітного типу дії (кверцетин, тіотриазолін) у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

Для досягнення мети виконувалися такі **завдання**:

1. Дослідження впливу біпрололу, біпрололу з кверцетином та біпрололу з тіотриазоліном на артеріальний тиск (АТ) у щурів зі САГ.

2. Вивчення дії біпрололу, біпрололу з кверцетином та біпрололу з тіотриазоліном на осмотичні властивості еритроцитів у щурів зі САГ.

3. Встановлення впливу біпрололу, біпрололу з кверцетином та біпрололу з тіотриазоліном на антиоксидантний захист і жирнокислотний склад ліпідів у щурів зі САГ.

4. З’ясування дії біпрололу, біпрололу з кверцетином та біпрололу з тіотриазоліном на гістохімічні зміни в міокарді щурів зі САГ.

5. Вивчення впливу біпрололу, біпрололу з кверцетином та біпрололу з тіотриазоліном на ультраструктуру міокарда щурів зі САГ.

6. Дослідження дії біпрололу, біпрололу з кверцетином та біпрололу з тіотриазоліном на щільність ядер, концентрацію РНК в ядрах і цитоплазмі кардіоміоцитів у щурів зі САГ.

*Об’єкт дослідження.*Спонтанна артеріальна гіпертензія у щурів.

*Предмет дослідження.* Ефективність застосування біпрололу, кверцетину, тіотриазоліну у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією лінії НІСАГ.

*Методи дослідження*. Для розв’язання поставлених завдань застосовувались фармакологічні, біохімічні, гістологічні, морфологічні та статистичні методи дослідження.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлено властивість метаболітних препаратів (кверцетину та тіотриазоліну) зменшувати негативні зміни в міокарді щурів зі САГ при застосуванні біпрололу. Це обґрунтовано такими параметрами: зміною осмотичних властивостей еритроцитів щурів, жирнокислотного складу ліпідів, показниками вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів у крові, морфологією (гістохімією) та ультраструктурою міокарда, а також щільністю ядер, концентрацією РНК в ядрах і цитоплазмі кардіоміоцитів.

**Практичне значення отриманих результатів.** Дисертаційна робота є експериментально-теоретичним дослідженням, яке поглиблює уявлення стосовно ефективності метаболітних препаратів (кверцетин та тіотриазолін) щодо зменшення негативних змін в міокарді щурів зі САГ під впливом біпрололу. Результати проведених досліджень експериментально обґрунтовують доцільність та перспективність нового напрямку фармакологічної корекції біохімічних та структурних змін у міокарді щурів із САГ шляхом сумісного застосування метаболітних препаратів з біпрололом. Це дає можливість значно підвищити ефективність лікування хворих на АГ, знизити ризик розвитку ускладнень, сприятиме стійкішій та швидшій ремісії клінічних синдромів захворювання порівняно з традиційною терапією, а також зменшенню дегенеративно-деструктивних змін у судинах і міокарді. Отримані експериментальні результати є обґрунтуванням для подання матеріалів у Державний фармакологічний центр МОЗ України з метою отримання дозволу для проведення клінічних досліджень. Робота виконана на рівні винаходу. Отримані деклараційні патенти України “ Спосіб оцінки лікування артеріальної гіпертензії ” пат. Укр. №24345 Бюл. “ Промислова власність ” – 2007. – № 9. – С. 5 – 9 та “ Спосіб оцінки ефективності лікування спонтанної артеріальної гіпертензії “ (в експерименті) Патент України. №41328. Бюл. “ Промислова власність ” – 2009. – № 9. – С. 10 – 15.

**Впровадження результатів досліджень.** Окремі фрагменти дисертаційної роботи запроваджені у навчальний процес кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Результати проведених досліджень використовуються у навчальному процесі на кафедрах фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Київського медичного інституту УАНМ, Запорізького державного медичного університету, Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури за темою дисертації, визначені мета і завдання досліджень, опрацьовані моделі, виконано статистичну обробку отриманих даних та оформлено їх у вигляді таблиць і рисунків, проаналізовано результати досліджень, сформульовані висновки дисертації, опубліковані основні її положення. Особистий внесок у всіх надрукованих працях зі співавторами вказується у дисертаційній роботі. Біохімічні дослідження проведено у біохімічній лабораторії, гістохімічні та морфологічні експерименти в лабораторії метаболічного та структурного аналізу (зав. – доктор мед. наук, професор Н.А. Колесова). Електронномікроскопічні дослідження проведені в лабораторії електронної мікроскопії (зав. - кандидат. мед. наук. Т.П. Куфтирева ), осмотичні властивості еритроцитів вивчались у лабораторії фармакології та патофізіології (зав.– кандидат мед. наук. Л.Л. Аршиннікова), лабораторії газової хроматографії вивчався рівень жирних кислот (зав. – кандидат. тех. наук. Т.С. Брюзгіна) Інституту проблем патології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, та на кафедрі фармакології Запорізького медичного університету (зав. – проф. І.Ф. Беленічев). Дисертант висловлює всім глибоку подяку за методичну та консультативну допомогу.

**Апробація результатів дисертації**. Матеріали дисертації доповідались на міжнародному медико-фармацевтичному конгресі „ Ліки і життя", (Київ. 6–9 лютого 2007 р)., ІІІ Національному з′їзді фармакологів України (17-20 жовтня 2006 р., Одеса) Науковій конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця з міжнародною участю (м. Київ, 17–20 квітня 2007 р.), що публікувались в українському науково-медичному молодіжному журналі (2006)., Науковому віснику конференції присвяченій 60-річчю ВООЗ “ Захист здоров'я від змін клімату” ,(7–8 квітня 2008р.,) у матеріалах Подільської міжрегіональної науково-практичної конференції "Стандарти діагностики та лікування внутрішніх хвороб" (Вінниця, 2-3 грудня 2008р).

**Публікації**. За матеріалами дисертації опубліковано 17 робіт, 8 – у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України (з них 3 самостійних) і 6 тез доповідей, отримано 2 патенти України.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 146 сторінках машинописного тексту, містить 6 таблиць і 61 рисунок. Робота складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальних досліджень, обговорення, висновків, списку літератури, який містить 277 джерел, з яких 123 іноземних.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи досліджень.** Експериментальні дослідження здійснені згідно з вимогами та рекомендаціями ФЦ МОЗ України "Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, порядку визначення установ, які проводять доклінічне вивчення лікарських засобів" (Наказ МОЗ України № 441 від 01.11.2001 зі змінами, внесеними за Наказом Міністерства охорони здоров'я №602 від 14.11.2005). У дисертаційній роботі застосовували препарати: біпролол і кверцетин – виробництва ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", тіотриазолін – виробництва НВО «Фарматрон», інші хімічні та біохімічні реактиви – фірми «Sigma» (США).

Досліди проведені на 175 статевозрілих білих щурах обох статей з початковою масою 150 – 240 г, які утримувалися в стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за вільного доступу до води та їжі згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ. Індивідуальна ідентифікація: згідно з СОП №1.1, 1.2. Тварини перебували у стані, який не впливав на наслідки досліду. До експериментальних досліджень не залучалися тварини, що не пройшли необхідний карантин та акліматизацію або використовувалися в інших дослідженнях. Перед початком проведення експериментів щури акліматизовувалися до умов віварію не менше 14 діб.

Відібрані та попередньо індивідуально позначені тварини розподілялися на групи за методом випадкового вибору з використанням таблиці випадкових номерів. Тварин розміщували окремо в спеціалізованих клітках з термопластика та металевої гратки з постійним доступом до скляної автопоїлки.

Усього досліджено 30 нормотензивних WKY (normotensive Wistar-Kyoto rats) та 145 щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією лінії НІСАГ. Експериментальні тварини поділили на 7 груп: 1 – інтактна група з 30 нормотензивних щурів. 2 – контрольна група – 30 щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією. 3 – група з 23 щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, яким уводили біпролол дозою 20мг/кг. 4 – група з 23 щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, що отримували біпролол 20мг/кг. + кверцетин 50мг/кг. 5 – група з 23 щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, яким уводили кверцетин в дозі 50мг/кг. 6 – група з 23 щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, яким уводили біпролол 20мг/кг + тіотриазолін 50мг/кг. 7 – група з 23 щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, вони одержували тіотриазолін дозою 50мг/кг. Розчинником для всіх препаратів слугувала вода. Перед оральним введенням щурів зважували і давали препарати. Вибір ефективних доз визначали на основі літературних даних. При цьому базувались також на прийнятих в експериментальних дослідженнях положеннях, що доза речовин четвертого класу токсичності для внутрішньошлункового введення дорівнює 5 г/кг, для внтурішньоочеревинного шляху – 1 г/кг. Використані дози антигіпертензивного препарату біпрололу та метаболітних препаратів тіотриазоліну і кверцетину розраховані з урахуванням даних літератури (Н.П. Максютина, 1994., І.Ф. Беленічев, 2000., A. Benetos, 1994).

Тварин вилучали з експерименту за обставин, не пов’язаних із застосуванням препарату. Тривалість досліду 90 днів.

Артеріальний тиск вимірювали на хвостовій артерії щурів за допомогою спеціального приладу (плетизмограф) та реєстрували у міліметрах ртутного стовпчика (мм рт. ст.).

Осмотична резистентність еритроцитів (ОРЕ) – це показник, що характеризує проникність еритроцитарних мембран і дає змогу оцінити ранні зміни у мембранних процесах, тобто з’ясувати функціональний стан клітин. ОРЕ визначали за методом Дейсі, принцип якого полягає в зміні ступеня гемолізу еритроцитів (у відсотках) у серії забуферених гіпотонічних розчинів натрію хлориду від 0,5% до 0,1%, рН 7,4. Гемоліз еритроцитів встановлювали на фотометрі. найменш стійкі клітини лізуються у 0,5 – 0,45% - них розчинах, а найстійкіші у 0,35 – 0,1% розчинах. Збільшення кількості еритроцитів, лізованих у низьких концентраціях NaCl, свідчить про зниження ОРЕ, тобто посилення проникності мембран. Перерозподіл лізованих клітин у бік вищих концентрацій засвідчує підвищення резистентності і, відповідно, зниження проникності клітинних мембран. Найбільш показовішими є дані, отримані в 0,4% розчині натрію хлориду, тому про ті чи інші зміни ОРЕ ми робитимемо висновки за відхиленням показника саме у цьому розчині.

Функціональний стан системи вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ) досліджували у змішаній артеріально-венозній плазмі крові та гомогенаті міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією. Для цього використовували метод реєстрації спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ) за допомогою хемілюмінометра ХЛМ1Ц-01. Зразки плазми крові отримували, змішуючи у скляних пробірках 0,2 мл артеріально-венозної крові з 9,0 мл калійного фосфатного буферного розчину для хемілюмінесценції (розведення 1:46) з метою запобігання згортанню. рівень СХЛ біологічного субстрату визначали за показниками хемілюмінометра протягом 1 хв (імп/хв). У гомогенатах тканини міокарда щурів встановлювали вміст сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБКАС) та виражали в наномоль/ г тканини за 30 хв.

Для патоморфологічного дослідження міокард нормотензивних та гіпертензивних щурів фіксували в 10% нейтральному формаліні, проводили через батарею спиртів висхідної концентрації, хлороформ, хлороформ-парафін і заливали у парафін. Серійні парафінові зрізи завтовшки 7 мкм виготовляли на санному мікротомі, забарвлювали гематоксиліном й еозином і за методикою Ван Гізона. Основні гістохімічні показники досліджено на свіжозаморожених кріостатних зрізах міокарда завтовшки 10 мкм. Оцінку енергетичного обміну в тканинах міокарду проведено на підставі з’ясування активності комплексу ферментів:

а) стан процесів у циклі Кребса виявляли за активністю сукцинатдегідрогенази – (СДГ) – за Нахласом та співавт. і малатдегідрогенази – (МДГ) – за Гессом, Скарпеллі і Пірсом;

б) сумарну активність ферментів дихального ланцюга визначали за зміною активності НАД-Н дегідрогенази за Фарбером;

в) утворення енергії у гліколітичному циклі оцінювали за зміною активності: цитоплазматичної α-гліцерфосфатдегідрогенази (α-ГФДГ) і лактатдегідрогенази – (ЛДГ) – за Гессом, Скарпеллі і Пірсом;

г) визначали активність: глюкозо-6-фосфатдегідрогенази-(Г-6-ФДГ) – пентозний цикл – за Гессом, Скарпеллі і Пірсом; а також НАДФ-Н ДГ – як показника активності всієї НАДФ-Н генеруючої системи дегідрогеназ – за Фарбером;

д) показники енергетичного обміну (утворення енергії, переносу та утилізації енергії) встановлювали за рівнем активності аденозинтрифосфатази (АТФ). Застосовані гістохімічні та патоморфологічні методики виконані за Б. Ромейсом.

Для електронномікроскопічних досліджень матеріалом слугував міокард лівого шлуночка серця. Фрагменти міокарда фіксували 1% розчином чотириокису осмію на веронал-ацетатному буфері за Колфільдом. Зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації (70–100 %) та ацетоном. Заливали у суміш епону та аралдіту, згідно із загальноприйнятою методикою (В.Я. Каруп,1984). Напівтонкі та ультратонкі зрізи з блоків отримували на ультратомах LKB (Швеція) та Reichert (Австрія). Ультратонкі зрізи контрастували 2% розчином уранілацетату та цитратом свинцю. Препарати досліджували під електронним мікроскопом ПЕМ-125К.

Для визначення площі та щільності ядер, концентрації РНК в ядрах і цитоплазмі кардіоміоцитів тканини міокарда експериментальних тварин занурювали у 10% нейтральний формалін і після гістологічної проводки в батареї спиртів зростаючої концентрації тканину укладали в парафін. зрізи завтовшки 5 мікрон виготовляли на ротаційному мікротомі, депарафінували і забарвлювали галоціанін-хромовим галуном для визначення нуклеїнових кислот за Ейнарсоном. Морфометричні дослідження проводили на мікроскопі Axioskop (Ziess, Німеччина). Зображення клітин, отримувані на мікроскопі, за допомогою високочутливої відеокамери Cohu-4922 (COCHU Inc., США) вводили в комп'ютерну програмно-апаратну систему цифрового аналізу зображення VIDAS. Зображення аналізували у напівавтоматичному режимі.

Отримані результати оцінювали на підставі статистичної обробки методом варіаційної статистики ПК за допомогою спеціалізованої програми “STATISTICA”. Вірогідність різниці між досліджуваними показниками оцінювали за критерієм t Ст’юдента. Різницю між показниками вважали статистично вірогідною за Р ≤ 0,05.

**Результати досліджень та їх обговорення.**У щурів зі САГ, які отримували біпролол, артеріальний тиск на початку експерименту дорівнював у середньому 148±6,5 мм рт. ст., а через 90 діб знизився до 121±5,3 мм рт. ст., що статистично ймовірно нижче показника до лікування, хоча і не досягає контрольних величин, статистично перевищуючи їх.У щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, яким вводили кверцетин, артеріальний тиск до та після лікування дорівнював 162±6,6 мм рт. ст. та 158±6,0 мм рт. ст. відповідно, що вірогідно не відрізнялося від показників у гіпертензивних щурів без лікування. Сумісне застосування біпрололу з кверцетином протягом 90 днів статистично достовірно знижувало артеріальний тиск у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією з 154±5,5 мм рт. ст. до 122±5,6 мм рт. ст. Монотерапія тіотриазоліном у щурів із САГ не змінювала артеріальний тиск упродовж 90 днів, який дорівнював 147±6,0 мм рт. ст. та 142±5,6 мм рт. ст. до та після лікування. Сумісне введення біпрололу і тіотриазоліну протягом 90 днів спричинювало у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією найбільш помітне зниження артеріального тиску – з 145±5,3 мм рт. ст. до 119±6,1 мм рт. ст., що статистично ймовірно не відрізняється від показника артеріального тиску у нормотензивних щурів*.* (табл. 1).

При спонтанній гіпертензії підвищується рівень ангіотензину ІІ, який спричиняє дисфункцію ендотелію, секрецію активних форм кисню, активацію перекисного окиснення ліпідів (Ефремов А.В. и соавт., 2000). Тому наступним етапом, було визначення впливу досліджуваних препаратів, на процеси перекисного окиснення ліпідів у міокарді і крові щурів зі САГ. Встановлено, що в крові цих тварин зростала спонтанна хемілюмінесценція на 47%. Підтвердженням інтенсифікації процесу ПВЛ було підвищення маркера інтенсивності – сполук, які реагують з тіобарбітуровою кислотою, – на 35%. Подібна спрямованість змін спостерігалася і в міокарді щурів зі САГ. Біпролол знижував спонтанну хемілюмінесценцію в плазмі крові та міокарді на 22%, вміст сполук, які реагують з тіобарбітуровою кислотою, – на 14%. Тіотриазолін як потужний антиоксидант зменшував спонтанну хемілюмінесценцію на 23%, вміст сполук, які реагують з тіобарбітуровою кислотою, – на 10%. Вагоміші результати щодо пригнічення процесів перикисного окиснення ліпідів отримано за умови спільного застосування біпрололу і тіотриазоліну. Поєднання препаратів знижувало спонтанну хемілюмінесценцію в плазмі крові і міокарді на 41%, вміст продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, – на 22%.

*Таблиця 1*

**Динаміка змін артеріального тиску у щурів зі САГ до та після застосування досліджуваних препаратів**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Групи та кількість тварин | | Початок експерименту | Через 90 днів |
| Артеріальний тиск у мм рт. ст. | |
| Нормотензивні щури (контроль) | 30 | 104,4 ± 5,5 | 108,5 ± 5,6 |
| Щури зі САГ | 30 | 152 ± 5,6\* | 157,3 ± 5,4\* |
| Щури зі CАГ, що отримували  біпролол | 23 | 148 ± 6,5\* | 121 ± 5,3\*,\*\* |
| Щури зі CАГ, які отримували  кверцетин | 23 | 162±6,6\* | 158±6,0\* |
| Щури зі CАГ, яким вводили  біпролол і кверцетин | 23 | 154±5,5\* | 122±5,6\*,\*\* |
| Щури зі CАГ, що отримували  тіотриазолін | 23 | 147±6,0\* | 142±5,6\* |
| Щури з CАГ, що отримували  біпролол і тіотриазолін | 23 | 145±5,3\* | 119±6,1\*\* |

Примітки:

\* Статистично достовірна різниця порівняно з контролем (Р < 0,05).

\*\* Статистично достовірна різниця порівняно з показником на початку лікування (Р < 0,05)

Тобто сумісне застосування біпрололу і тіотриазоліну сприяє нормалізації активності перекисного окиснення ліпідів у міокарді і плазмі крові щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (табл.2).

Важливою рисою процесів перекисного окиснення ліпідів є їх висока чутливість до зміни у складі компонентів окиснення, посилення процесів окиснювальної люмінесценції та вмісту продуктів, які реагують з тіобарбітуровою кислотою, можливість зниження активності антиоксидантного захисту. Зміни жирнокислотного складу в міокарді висвітлюють генотипічну та фенотипічну перебудову ліпідного обміну, що визначають у щурів зі САГ. Отже, метаболізм жирних кислот в організмі є однією з більш швидких реакцій, яка реагує на патологічні зміни метаболізму і функції (А.В. Ефремов и соавт., 2000).

*Таблиця 2*

**Активність системи ВРПОЛ у плазмі крові та міокарді щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією до та після лікування**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Групи та кількість тварин | | СХЛ в плазмі крові, імп/хв | ТБКАС в міокарді, ннм/г. тканини |
| Нормотензивні щури | 10 | 312±39 | 21,3±1,5 |
| Щури зі САГ | 10 | 460±61\* | 28,7±1,6\* |
| Щури зі САГ, що отримували біпролол | 10 | 361±24\*\* | 24,6±0,4\*\* |
| Щури зі САГ, яким вводили тіотриазолін | 10 | 355±25\*\* | 25,1±0,6\*\* |
| Щури зі САГ, що отримували біпролол з  тіотриазоліном | 10 | 270±15\*,\*\* | 22,2±0,7\*\* |

Примітки:

\* Статистично достовірна різниця порівняно з контролем (Р < 0,05)

\*\* Статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів зі САГ (Р < 0,05)

Серед важливих ланок патогенезу артеріальної гіпертензії поряд з оксидантним стресом певне значення має морфофункціональний стан клітинних молекул, цілісність яких є умовою нормального функціонування міокарда та збереження нормального гомеостазу судинної стінки (Ю.В. Постнов, С.Н. Орлов, 1987). Одним із важливих ендогенних чинників, що порушують функцію мембрани, є активація перекисного окиснення ліпідів, за рахунок зменшення загального вмісту фосфоліпідів. Своєю чергою зміни ліпідного спектра збільшують мембранну проникність, що поглиблює порушення внутрішньоклітинного метаболізму (В.А. Барабой, Д.А. Сутковой, 1997, П.П. Голиков і співавт. 2000).

Вплив препаратів на проникність мембран еритроцитів дає уявлення про їх дію на мембрани клітин. Тому наступним етапом проведених досліджень було вивчення дії біпрололу та його поєднання з тіотриазоліном і кверцетином на проникність еритроцитарних мембран щурів зі САГ. Визначено, що у таких тварин спостерігалося порушення осмотичної резистентності еритроцитів, а саме підвищення проникності мембран (табл. 3), і це узгоджується з даними літератури (Р.С. Хрустальова, В.П. Гусєв, 1987). Причому зміни відсотків гемолізу еритроцитів фіксували в 0,4% та 0,35% розчину NaCl. Біпролол знижує гемоліз еритроцитів, проникність мембран, що, можливо, є наслідком зменшення рівня глікозилювання еритроцитарних білків і пригнічення функції мембран ліпідів, яке обумовлено зростанням стійкості еритроцитів до гіпотонічного гемолізу. Подібну захисну дію має поєднання біпрололу з метаболітними антиоксидантами кверцетином і тіотриазоліном (табл. 3), які стабілізують клітинні мембрани, внаслідок антиоксидантного впливу.

*Таблиця 3*

**Стан осмотичної резистентності еритроцитів щурів із САГ за умов дії біпрололу та його сумісного застосування з кверцетином та тіотриазоліном**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи та кількість тварин | | Концентрація NaCl (%) | | | | | | | | |
| 0,5 | | 0,45 | | 0,4 | | 0,35 | | 0,1 |
| Відсоток гемолізу | | | | | | | | |
| Нормотензивні щури (контроль) | 10 | 2,6±1,1 | 8,0±2,1 | | 36,2±5,4 | | 74,4±4,2 | | 100±0 | |
| Щури зі САГ | 10 | 4,7±1,9 | 37,5±3,4\* | | 70,7±6,4\* | | 100±0\* | | 100±0 | |
| Щури зі CАГ, які отримували біпролол | 10 | 0 | 0 | | 21,5±4,6  \*\* | | 80,3±5,0 | | 100±0 | |
| Щури зі CАГ, яким  вводили кверцетин | 10 | 1,0±0,5  \*\* | 25,6±1,9  \*\* | | 34,0±4,8  \*\* | | 72,5±2,4\*\* | | 100±0 | |
| Щури зі CАГ, що отримували біпролол  та кверцетин | 10 | 0 | 13,7±2,2  \*\* | | 39,1±8,7  \*\* | | 87,3±3,6 | | 100±0 | |
| Щури зі CАГ, що отримували  тіотриазолін | 10 | 4,5±2,0\*\* | 22,5±4,5  \*\* | | 52,8±5,6  \*\* | | 88,0±6,0\*\* | | 100±0 | |
| Щури зі CАГ, яким  вводили біпролол і тіотриазолін | 10 | 7,1±1,6 | 18,6±2,6 | | 37±6,0 | | 75,0±5,0 | | 100±0 | |

Примітки:

\* Статистично достовірна різниця порівняно з контролем (Р < 0,05)

\*\* Статистично достовірна різниця у порівняно з групою щурів зі САГ (Р < 0,05)

Гістологічні та гістохімічні дослідження показали, що метаболізм і структура міокарда серця щурів зі САГ відрізняються від нормотензивних тварин за розвитком ознак гіпертрофії частин кардіоміоцитів, тенденцією до посилення колагеноутворення у міжм’язовому та периваскулярному фрагментах інтерстиції, осередковим розширенням просвітів судин, гіперемією міжм’язових мікросудин і потовщенням стінок інтрамулярних коронарних артерій. Змінювалися показники енергетичного обміну – зростала активність лактатдегідрогенази, обумовлена активізацією гліколітичних процесів, що, можливо, є наслідком помірної тканинної гіпоксії, хоча активність ферментів термінального окиснення НАД НДГ і НАДФ НДГ вірогідно не змінювалася. Призначення біпрололу, тіотриазоліну, кверцетину не зумовлювало вірогідних змін клітинного дихання і гліколізу. Комплексна фармакотерапія САГ біпрололом і тіотриазоліном спричиняє достовірне підсилення в кардіоміоцитах активності ферментів тканинного дихання і зниження гліколізу, що свідчить про стимуляцію тканинного дихання та усунення проявів тканинної гіпоксії; паралельно виявлена тенденція до поліпшення структури міокарда. Біпролол і кверцетин за поєднаного застосування мали менш виражений вплив на показники енергозабезпечення та структуру міокарда тварин.

Ультраструктурний аналіз лівого шлуночка серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією показав, що структурні компоненти міокарда – кардіоміоцити та гемомікроциркуляторне русло – зазнають суттєвих змін порівняно з контролем. У кардіоміоцитах на перший план виступають порушення скоротливого (лізис і дезінтеграція міофібрил, їх перескорочення) та енергетичного (зміни форми, розміру, електронної щільності мітохондрій, лізис їх матриксу, внутрішніх і зовнішніх мембран) апаратів. Зміни вставних дисків засвідчують порушення як механічних, так і електричних зв’язків у кардіоміоцитах. Характерною особливістю міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією є розповсюдженість набряку: у кардіоміоцитах, ендотеліальних клітинах гемомікросудин та інтерстиційному просторі.

Після лікування біпрололом і сумісної терапії біпрололом з кверцетином, біпрололом з тіотриазоліном в усіх групах щурів спостерігалося суттєве зменшення ділянок перескорочення міофібрил, що свідчить про нормалізацію скоротливої функції кардіоміоцитів. Це відбувається, найімовірніше, у результаті здатності біпрололу впливати на активність симпатичної частини вегетативної нервової системи, запобігаючи цим розвитку периферичної вазоконстрикції та підвищенню активності клітин Гіса–Пуркіньє (F. Follath, 2007). Опосередкованим підтвердженням відсутності спазму судин гемомікроциркуляторного русла є наявність у міокарді пролікованих тварин мікросудин із розширеним просвітом за майже повної відсутності нефунціонуючих. Про залучення до порушень скоротливої функції не тільки розладів у кальцієвому обміні, а й провідної системи серця, свідчить кластерне розташування перескорочених кардіоміоцитів. Застосування високоселективного бета-блокатора біпролола, блокуючи підвищення тригерної активності волокон Пуркіньє пучка Гіса, значно зменшує розлади скоротливості міокарда у гіпертензивних щурів.

Енергетичний апарат кардіоміоцитів – мітохондрії – повною мірою поліпшується в усіх досліджених групах, але найкраща збереженість ультраструктури цих органел спостерігається у щурів, які отримували біпролол разом з тіотриазоліном. Ці результати узгоджуються з даними про тіотриазолін як антиоксидантний, мембраностабілізуючий, стимулюючий регенерацію клітин препарат (І.А. Мазур та спіавт., 2005). Результати проведених досліджень показують, що тіотриазолін сприяє не тільки клітинній регенерації, а й внутрішньоклітинному відновленню ультраструктур і в кардіоміоцитах, і в ендотеліоцитах. Активізація біосинтетичної активності, морфологічні прояви. якої спостерігали у групі тварин, що отримували біпролол із тіотриазоліном, підсилює регенерацію міофібрил. Можна вважати, що саме це є одним із механізмів поліпшення скоротливої функції серця під впливом тіотриазоліну.

Результати вивчення дії біпрололу, біпрололу з кверцетином і біпрололу з тіотризоліном на площу та щільність ядер, концентрацію РНК в ядрах і цитоплазмі кардіоміоцитів у щурів зі САГ наведено у таблиці 4.

*Таблиця 4*

**Зміни показників, що характеризують стан кардіоміоцитів у міокарді нормотензивних щурів і щурів зі САГ до та після застосування досліджуваних препаратів**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи та кількість  тварин | | Кількісна щільність ядер, 1/мм2 | Площа ядер,  мкм2 | Концентрація  РНК в ядрах,  мЕоп |
| Щури нормотензивні | 10 | 2474±86 | 14,02±0,29 | 270,6±1,5 |
| Щури зі САГ | 10 | 14302±349\* | 16,54±0,38\* | 59,3±0,7\* |
| Щури зі САГ +  біпролол | 10 | 4324±259\*,\*\* | 15,53±0,7\* | 157,2±10,7\*,\*\* |
| Щури зі САГ +  біпролол +  тіотриазолін | 10 | 3324±76\*,\*\*,\*\*\* | 12,98±0,36\* | 245,0±2,0 \*,\*\* |
| Щури зі САГ + тіотриазолін | 10 | 5153±229\*,\*\*, | 13,5±0,57\*,\*\* | 201,2±8,4\*,\*\* |

Примітки:

\*  Статистично достовірна різниця порівняно з контролем (Р < 0,05)

\*\* Статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів зі САГ (Р < 0,05)

\*\*\* Статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів зі САГ,

лікованих біпрололом (Р < 0,05)

У щурів зі САГ гіпертрофія міокарда, встановлена на світлооптичному рівні, супроводжується збільшенням кількості ядер у клітинах. Це компенсує зменшений порівняно з нормотензивними щурами вміст РНК в ядрах. Терапія біпрололом зумовлює зменшення поліплоїдизації кардіоміоцитів на тлі збільшення концентрації РНК в ядрі порівняно з контролем, що сприяє активізації біосинтетичних процесів, спрямованих на відновлення насамперед, скоротливого апарату клітин. Найефективнішим у лікуванні у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією є сумісне застосування біпрололу з тіотриазоліном.

Дані експериментів є підставою для подачі матеріалів для отримання дозволу на проведення клінічної апробації сумісного застосування тіотриазоліну з біпрололом у схеми лікування артеріальної гіпертензії.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведені теоретичні узагальнення наукової проблеми фармакотерапії АГ, що визначається експериментальним обґрунтуванням доцільності застосування біпрололу з метаболітними лікарськими засобами (кверцетин, тіотриазолін) з метою підвищення ефективності та безпечності лікування даної патології.

1. Біпролол при трьохмісячному внутрішньошлунковому застосуванні щурам зі САГ понижував артеріальний тиск на 17,7 %. При сумісному застосуванні біпрололу з кверцетином, біпрололу з тіотриазоліном не відмічалося більш вираженого зниження АТ в порівнянні з тваринами, які отримували монотерапію.

2. При САГ у щурів порушуються властивості мембран еритроцитів: зниження осмотичної резистентності та підвищення їх проникливості. Біпролол, біпролол з кверцетином, біпролол з тіотриазоліном підвищують резистентність мембран еритроцитів до гіпотонічного лізису і нормалізують їх проникливість.

3. В плазмі крові щурів зі САГ інтенсивність спонтанної хемілюмінесценції була вищою (460±61 імп./хв. проти 312±39 імп./хв.). Подібна направленість змін відмічалась у міокарді щурів з даною патологією у рівні низькомолекулярного маркеру інтенсивності ПОЛ – ТБКАС, що свідчить про інтенсифікацію перекисного окислення ліпідів. Досліджувані препарати проявляють нормалізуючу дію на ці показники.

4. В міокарді щурів зі САГ кардiомiоцити мають ознаки пошкоджень ультраструктури різного ступеня виразності, що стосується скоротливого та енергетичного апаратів кардiомiоцитiв, їх ядер та мітохондрій, які невпорядковано розташовуються по цитоплазмi, рiзняться за розмiрами, набувають неправильної форми, гiпертрофовані, набряклі. Канальцi саркоплазматичної сiтки та Т-системи мають мозаїчнiсть, головним чином своїми розмірами: вiд невеликих до розширених канальцiв. Біпролол, біпролол з кверцетином сприяють певній нормалізації ультраструктури міокарду. Застосування біпрололу з тіотриазоліном сприяє більш вираженому лікувальному ефекту на ультраструктуру міокарду.

5. Гістохімічні дослідження міокарда щурів зі САГ показали наявність гіпертрофії серцевого м’яза, розширення судин, гіперемії міжм’язевих мікросудин та потовщення стінок інтрамулярних коронарних артерій. Відмічаються зміни показників енергетичного обміну, які свідчать про розвиток тканинної гіпоксії. Біпролол не викликає позитивних змін гістохімічних досліджуваних показників у щурів зі САГ. Комбіноване застосування біпрололу і тіотриазоліну призводить до підсилення у всіх відділах серця активності ферментів тканинного дихання і до зниження гліколізу з покращенням морфологічної структури міокарда.

6. У щурів зі САГ збільшується чисельність ядер кардіоміоцитів і понижується у цих структурах концентрація РНК. Біпролол та тіотриазолін знижують щільність ядер в міокарді. Сумісне застосування біпрололу з тіотриазоліном проявляє більш виражений нормалізуючий ефект.

**ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Довгань Р.С. Антигіпертензивна ефективність біпрололу у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією // Наук. вісн. нац. мед. університету ім. О.О. Богомольця. – 2007. – № 1. – С. 49 – 51.

2. Довгань Р.С. Вплив біпрололу на жирнокислотний склад ліпідів нирок у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією // Буковин. мед. вісн. – 2007. – Т.11. – № 4. – С. 94 – 96.

1. Довгань Р.С. Морфофункціональні особливості ультраструктури міокарда серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Стеченко Л.О., Загородний М.І., Чекман І.С. // Вісн. морфології. – 2007. – № 13(2). – С. 255 – 260. (Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень обробка та інтерпритація отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).
2. Довгань Р.С. Спонтанна артеріальна гіпертензія у щурів патогенетичні механізми

розвитку Чекман І.С., Корнійкова Я.М. // Ліки – 2007. – № 1 – 2. – С. 10 – 14. (Внесок дисертанта – виконання експериментальних дослідженнь обробка та інтерпритація отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).

1. Довгань Р.С. Біпролол клініко-фармакологічний аспект // Наук. вісн. нац. мед. університету ім. О.О. Богомольця – 2008. – №4. – С. 52 – 56.
2. Довгань Р.С. Вплив біпрололу на проникливість мембран еритроцитів щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією // Укр. наук. молодіжний журнал – 2008. – № 1 – 2. – С. 4 – 6.
3. Довгань Р.Вплив біпрололу та метаболітних препаратів на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією Чекман І.С., Стеченко Л.О., Куфтирева Т.П. // Наук. вісн. нац. мед. університету ім. О.О. Богомольця . – 2008. – № 2. – С. 40 – 49.(Внесок дисертанта – виконання експериментальних дослідженнь обробка та інтерпритація отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).

8. Довгань Р.С., Стеченко Л.О., Куфтирева Т.П.,Чекман І.С. Порівняльна морфометрична оцінка ефективності впливу біпрололу та його комбінації з препаратами метаболічного плану на кардіоміоцити щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією // Вісн. морфології. – 2009. – Т.15 – № 1. – С. 1 – 4. (Внесок дисертанта – виконання експериментальних дослідженнь обробка та інтерпритація отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).

9. Довгань Р.С., Колесова Н.А., Чекман І.С., Литвиненко В.І., Сухарева Н.М.Вплив біпрололу та препаратів метаболічної дії на енергетику кардіоміоцитів щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією // Вісн. морфології. – 2009. – Т.15 – № 1. – С. 6 – 10. (Внесок дисертанта – виконання експериментальних дослідженнь обробка та інтерпритація отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).

10. Пат. 24345 Україна ПМК7 G 01 N33/48.Спосіб оцінки лікування артеріальної гіпертензії / Довгань Р.С., Чекман І.С., Брюзгіна Т.С.; заявл. 26.02.2007; опубл. 25.06.2007, Бюл. № 9. «Промислова власність»

11. Пат. 41328 Україна ПМК7 А 61 К 33/00, А 61 К 36/00 G 01 N15/00. Спосіб оцінки ефективності лікування спонтанної артеріальної гіпертензії (в експерименті) / Довгань Р.С., Стеченко Л.О., Кувтирева Т.П., Чекман І.С.; заявл. 18.02.2009; опубл. 12.05.2009, Бюл. № 9. «Промислова власність»

12. Довгань Р.С. Вплив кверцетину на антигіпертензивну дію ліприлу та бісопрололу / Р.С. Довгань // Фармакологія 2006 – крок у майбутнє: ІІІ Нац. з`їзд фармакологів України 17–20 жовтня 2006р.: тези. – Одеса, 2006. – С. 55 – 56.

13. Довгань Р.С., Вплив кверцетину на антигіпертензивну дію біпрололу // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2006 – С. 41.

14. Довгань Р.С. Вплив біпролу на ультраструктуру міокарда спонтанно гіпертензивних щурів / Р.С. Довгань, Л.О. Стеченко, I.C. Чекман // Міжнар. мед.–фармацевт. конгрес «Ліки і життя», 6–9 лютого 2007 р.: тези доповідей. – Київ, 2007. – С. 43.

15. Довгань Р.С. Вплив кверцетину на дію біпрололу та на артеріальний тиск у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Укр. наук.–мед. молодіж. журнал, «61 міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених», 24-26 жовтня 2007р.: тези доповідей. – Київ, – 2007. – С. 239.

16. Довгань Р.С. Етичні, економічні та фармакологічні основи доклінічного вивчення лікарських засобів / Н.В. Савченко, Р.С. Довгань // Наук. вісн. конф.присвяч. 60–річчю ВООЗ «Захисту здоров’явід змін клімату» 7–8 квітня тези доповідей. – 2008р.: тези доповідей. – Київ, 2008. - С. 170–171.

17. Довгань Р.С.Структурні та метаболічні зміни міокарду серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Матеріали Подільської міжрегіональної науково-практичної конференції "Стандарти діагностики та лікування внутрішніх хвороб", 2-3 грудня 2008р.: тези доповідей. – Вінниця, 2008.– С. 35 – 36.

Анотація

##### **Довгань Р.С. Ефективність біпрололу при застосуванні з метаболітними препаратами (кверцетин, тіотриазолін) у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією**

##### **Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Державна установа “Інститут фармакології та токсикології АМН України”, Київ, 2009.**

Дисертаційна робота присвячена дослідженню ефективності гіпотензивних властивостей біпрололу та його спільного застосування з метаболітними препаратами (кверцетин і тіотриазолін) у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією. В результаті проведених експериментальних досліджень визначено вплив біпрололу за умов трьохмісячного внутрішньошлункового введення щурам зі САГ, який знижував артеріальний тиск на 17,7 %.

Біпролол, біпролол з кверцетином, біпролол з тіотриазоліном підвищують резистентність мембран еритроцитів до гіпотонічного лізису і нормалізують їхню проникність. У плазмі крові щурів зі САГ інтенсивність спонтанної хемілюмінесценції була вищою (460±61 імп./хв проти 312±39 імп./хв). Подібна спрямованість змін відзначалась у міокарді щурів з даною патологією щодо рівня низькомолекулярного маркера інтенсивності ПОЛ – ТБКАС, що свідчить про інтенсифікацію перекисного окислення ліпідів. Досліджувані препарати виявляють нормалізуючу дію на ці показники.

Сумісне застосування біпрололу і тіотриазоліну підсилює у всіх відділах серця активність ферментів тканинного дихання і знижує гліколіз із поліпшенням морфологічної структури міокарда.

Біпролол, біпролол з кверцетином сприяють певній нормалізації ультраструктури міокарда. Застосування біпрололу з тіотриазоліном дає більш виражений лікувальний ефект щодо ультраструктури міокарда.

Біпролол з кверцетином, біпролол з тіотриазоліном, а також монотерапія біпрололом знижують щільність ядер кардіоміоцитів, збільшують концентрацію РНК як в міокарді, так і в цитоплазмі тварин зі САГ.

***Ключові слова: біпролол, кверцетин, тіотриазолін, щурі зі спонтанною артеріальною гіпертензією.***

Аннотация

Довгань Р.С. Эффективность бипролола при применении с метаболитнми препаратами (кверцетин, тиотриазолин) у крыс со спонтанной артериальной гипертензией.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Государственное учреждение “Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины”, Киев, 2009.

Артериальная гипертензия определяет структуру инвалидизации и летальности при сердечно-сосудистых заболеваниях в социально значимой группе населения и является серьезной проблемой здравоохранения в глобальном измерении. Невзирая на успехи фармакотрапии АГ, эта патология остается одной из главных проблем современной медицины.

Международными многоцентровыми исследованиями установлено, что снижение АД ведет к уменьшению частоты сердечно-сосудистых заболеваний и летальности, в то же время проблема выбора антигипертензивной терапии связана с определенными трудностями, поскольку должна базироваться на патогенезе этого заболевания, основой является активация ренин-ангиотензинальдостероновой и симпато-адреналовой систем, дисфункция эндотелия, оксидативного стресса. Кроме того, за последние годы начали больше внимания уделять безопасности применения антигипертензивных средств, потому что осложнения фармакотрапии стали главной причиной отказа больных от лечения.

В течение последних десятилетий бета-адреноблокаторы широко используются при лечении артериальной гипертензии как препараты первой линии. Вместе с тем, у некоторых исследователей возникли сомнения относительно целесообразности широкого внидрения бета-адреноблокаторов у пациентов с артериальной гипертензией в связи с повышением риска возникновения мозгового инсульта, метаболитными нарушениями липидного, углеводного обмена, недостаточным контролем за артериальным давлением, отсутствием нормализации в органах-мишенях, увеличение массы тела, особенно в сочетании с тиазидными диуретиками. Однако согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского кардиологического общества практическое значение этой группы препаратов не уменьшилось. Они остаются одной из пяти главных групп гипотензивных средств и сохранили свои позиции, особенно в случаях совместимости артериальной гипертензии с сердечной недостаточностью, инфарктом міокарда, постинфарктным атеросклерозом, тахиаритмией, беременностью, глаукомой.

Диссертационная работа посвящена изучению эффективности гипотензивных свойств бипролола и совместного его применения с метаболитными препаратами (кверцетин и тиотриазолин) у крыс со спонтанной артериальной гипертензией. В результате проведенных экспериментальных исследований установлено влияние бипролола при трехмесячном внутрижелудочном применении у крыс со САГ, который понижал артериальное давление на 17,7 %.

Бипролол, бипролол с кверцетином, бипролол с тиотриазолином повышают резистентность мембран эритроцитов к гипотоническому лизису и нормализуют их проницаемость. В плазме крови крыс со САГ интенсивность спонтанной хемилюминесценции была выше (460±61 имп./мин. против 312±39 имп./мин.). Подобная направленность изменений отмечалась в миокарде крыс с данной патологией в уровне низкомолекулярного маркера интенсивности ПОЛ – ТБКАС, что свидетельствует об интенсификации перекисного окисления липидов. Исследуемые препараты проявляют нормализующее действие на эти показатели.

В миокарде крыс со САГ уменьшается содержание пальмитиновой и сумма ненасыщенных и увеличивается уровень арахидоновой и полиненасыщенных жирных кислот. Бипролол, а также его совместное применения с метаболитными препаратами способствует корекции отмеченных изменений уровня ненасыщенных жирных кислот. Более выраженный эффект имеет место при совместном применении бипролола с кверцетином. Бипролол, бипролол с кверцетином способствуют определенной нормализации ультраструктуры миокарда. Применение бипролола с тиотриазолином оказывает более выраженный лечебный эффект на ультраструктуру миокарда.

Совместное применение бипролола и тиотриазолина приводит к усилению во всех отделах сердца активности ферментов тканевого дыхания и к снижению гликолиза с улучшением морфологической структуры миокарда.

Бипролол, бипролол с кверцетином способствуют определенной нормализации ультраструктуры миокарда. Применение бипролола с тиотриазолином оказывает более выраженный лечебный эффект на ультраструктуру миокарда.

Бипролол с кверцетином, бипролол с тиотриазолином, а также монотерапия бипрололом понижают плотность ядер кардиомиоцитов, увеличивают концентрацию РНК как в миокарде животных с САГ.

***Ключевые слова: бипролол, кверцетин, тиотриазолин, крысы со спонтанной артериальной гипертензией***

**ANNOTATION**

**Dovgan' R.S.** **Efficiency of biprolol at application with metaboliс drugs (quercetin, thiotriazolin) for rats with a spontaneous arterial hypertension. –** Manuscript.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in speciality 14.03.05 – Pharmacology. State institution “Institute of pharmacology and toxicology of AMS of Ukraine”, Kyiv, 2009.

Dissertation work is devoted to efficiency of hypotensive properties of biprolol and its compatible application with metabolic drugs (quercetin and thiotriazolin) rats with a spontaneous arterial hypertension (SAH). As a result of the conducted experimental researches influence of biprolol at three-monthly intragastric application to the rats with SAH was certain – biprolol lowered an arterial pressure on 17.7 %.

Biprolol, biprolol with quercetin, biprolol with thiotriazolin promote erythrocyte membranes resistance to the hypotonic lysis and normalize their permeability. In blood plasma of rats with SAH intensity of spontaneous chemiluminescence was higher (460±61 imp./min against 312±39 imp./min). The similar orientation of changes has been registered in myocardium of rats with this pathology in a level of low-molecular marker intensity POL - TBKAS, that indicates intensification of lipid peroxidation. The probed drugs normalize these indexes.

The combined application of biprolol with thiotriazolin results in increasing of tissue respiration enzymes activity in all of heart departments and to the decline of glycolysis with the improvement of morphological myocardium structure.

Biprolol, biprolol with quercetin promote certain normalization of myocardium ultrastructure. Application of biprolol with thiotriazolin promotes more significant curative effect on myocardium ultrastructure.

Biprolol with quercetin, biprolol with thiotriazolin, and also monotherapy with biprolol lower the closeness of cardiac hystiocytes nuclei, increase concentration of RNA both in myocardium and in the cells cytoplasm of animals with SAH.

***Key words: biprolol, quercetin, thiotriazolin, rats with a spontaneous arterial hypertension.***

###### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск

АГ – артеріальна гіпертензія

АТФ – аденозинтрифосфат

ДФ – аденозиндифосфат

АМФ – аденозинмонофосфат

ВРПОЛ – вільнорадикальне перекисне окиснення ліпідів

ЛП – ліпопротеїди

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛДГ – лактатдегідрогеназа

МДГ – малатдегідрогеназа

НІСАГ – спадкова індукована стресом артеріальна гіпертензія

НАД – нікотинаміддинуклеотид

ОРЕ – осмотична резистентність еритроцитів

САГ – спонтанна артеріальна гіпертензія

СХЛ – спонтанна хемілюмінесценція

ФС – флавоноїдні сполуки

ФН – флавоноїд

WKY – normotensive Wistar-Kyoto rats

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>