



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТИОТРИАЗОЛИНА И ЕГО КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

УДК 615.225.2.065:616-071.1

А.В. Борисенко, О.В. Черкасова

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ АРТЕРІАЛЬНИХ КРОВОНОСНИХ СУДИН ЯСЕН У МОЛОДИХ ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ЗА УМОВ ЇЇ КОРЕКЦІЇ БІПРОЛОЛОМ, ТІОТРИАЗОЛІНОМ І КВЕРЦЕТИНОМ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: структура, артерії та артеріоли ясен, артеріальна гіпертензія, біпролол, тіотриазолін, кверцетин.**Ключевые слова:** структура, артерии и артериолы десен, артериальная гипертензия, бипролол, тиотриазолин, кверцетин.**Key words:** structure, gingival arteries and arterioles, arterial hypertension, biperlol, thiotriazolin, quercetin.

Стаття присвячена дослідженню структурних змін артерій та артеріол ясен молодих щурів лінії SHR при артеріальній гіпертензії та за умов її фармакологічної корекції біпрололом, тіотриазоліном і кверцетином. Виявлено фенотипові зміни міоцитів артерій та артеріол ясен, що стосуються, головним чином, перебудови їх скорочувального і синтетичного апаратів. У цій ситуації тіотриазолін, застосований з лікувальною метою, виявив свої якості інгібітора клітинної атиpii.

Статья посвящена исследованию структурных изменений артерий и артериол десен у молодых крыс линии SHR при артериальной гипертензии и в условиях ее фармакологической коррекции бипрололом, тиотриазолином и кверцетином. Обнаружены фенотипические изменения миоцитов артерий и артериол десен, которые касаются, главным образом, перестройки их сократительного и синтетического аппаратов. В этой ситуации тиотриазолин, примененный с лечебной целью, проявил себя как ингибитор клеточной атипии.

This article is devoted to investigation of structural changes of gingival arteries and arterioles in young spontaneously hypertensive rats (SHR) and under conditions of its pharmacocorrection with biperlol, thiotriazolin and quercetin. Phenotypic changes touching contractive and synthetic apparatus of myocytes were revealed in gingival arteries and arterioles. In this situation thiotriazolin has demonstrated to be inhibitor of cell atypism.

Артеріальна гіпертензія є потужним і незалежним чинником ризику раннього розвитку кардіоваскулярних захворювань, що визначають якість і тривалість життя [2,3]. Висока смертність від серцево-судинних захворювань та її зростання серед осіб молодого віку визначають актуальність проблеми артеріальної гіпертензії. Нині дослідники визнають [6,7], що при зазначеному захворюванні відбуваються суттєві зміни пародонта, а зручною й адекватною моделлю вивчення антигіпертензивного ефекту лікарських засобів є спонтанна артеріальна гіпертензія у щурів лінії Spontaneously Hypertensive Rats [4].

МЕТА РОБОТИ

Вивчення структурних змін артерій та артеріол ясен у молодих щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) в умовах застосування бета-адреноблокатора біпролола в поєднанні з метаболічними препаратами (кверцетином і тіотриазоліном).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено на 30 трьохмісячних (масою 150–160 г) щурах-самцях лінії SHR (Spontaneously Hypertensive Rats). Тварин розподілено на 6 груп (по 5 щурів у кожній): 1 – контрольна; 2 – група щурів, яким вводили тіотриазолін; 3 – тварини, які отримували кверцетин; 4 – щури, яким вводили біпролол; 5 – піддослідні тварини, які отримували комплекс

біпролола з кверцетином; 6 – щури, яким вводили поєднання біпролола з тіотриазоліном. Всі препарати додавали до їжі (тіотриазолін і кверцетин у дозі 25 мг/кг; біпролол – 20 мг/кг). Тривалість досліду – 90 днів. Окрему групу склали 5 нормотензивних щурів-самців. У всіх тварин до початку експерименту й через 90 днів вимірювали артеріальний тиск у міліметрах ртутного стовпчика (мм рт. ст.) на хвостовій артерії за допомогою спеціального приладу. Утримання й маніпуляції з тваринами проводили у відповідності до положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), керувалися також Положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1985).

Забір й обробку матеріалу для електронно-мікроскопічного дослідження здійснювали за загальноприйнятою методикою. Дослідження проведено на базі відділу електронної мікроскопії (науковий керівник проф. Л.О. Стеченко) Інституту проблем патології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Ультратонкі зрізи вивчали й фотографували за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що до початку експерименту артеріальний



тиск у нормотензивних щурів коливався в межах 100–110 мм рт. ст. і майже не змінювався через 90 днів. У щурів з САГ аналізований показник дорівнював 160–170 мм рт. ст. Біпролол знижував артеріальний тиск до 120–130 мм рт. ст., застосування тіотриазоліну викликало помірне його зниження (на 5–10 мм рт. ст.), а кверцетин не впливав на цей показник.

У пластинці слизової оболонки ясен нормотензивних щурів виявлено дрібні артерії та артеріоли (в стінці останніх м'язова оболонка представлена моношаром міоцитів або, інколи, окремими міоцитами). Міоцити характеризуються наявністю розвинених міофіламентів і таких специфічних електроннощільних утворень в цитоплазмі, як щільних тілець (розміщені вільно) і прикріплених смужок або щільних пластинок (фіксованих на плазмолемі). За рахунок виразної структурованості цих елементів цитоскелету цитоплазма міоцитів є електроннощільною, а їх фенотип може бути визначений як контрактильний.

Як свідчать одержані результати, у щурів з САГ контрольної й 3 груп у багатьох випадках скорочення міоцитів артерій та артеріол ясен не призводить до повного перекриття або навіть суттєвого звуження судинного просвіту. При цьому стан міоцитів можна визначити як «неефективне скорочення» або «перескорочення». Міоцити в останньому випадку мали численні інвагінації каріолеми й гофрованість цитолемі; прилегли до них ендотеліоцити мали аналогічні контрактурні зміни.

Застосування біпрололу (4, 5, 6 групи) не тільки знімало явища скорочення (і перекриття судинного просвіту) й перескорочення (контрактурні зміни) міоцитів артерій та артеріол власної пластинки слизової оболонки ясен, але й змінювало їх фенотип.

Міоцити дрібних артерій та артеріол ясен тих щурів, що одержували біпролол в чистому вигляді й у комбінаціях з тіотриазоліном і кверцетином (4, 5, 6 групи) можуть бути охарактеризовані як міоцити синтетичного типу. Ці міоцити бідні на міофіламенти, в їх цитоплазмі відсутні щільні тільца й прикріплені смужки, натомість наявна велика кількість мітохондрій і рибосом, везікули, комплекс Гольджі, окремі каналці ендоплазматичної сітки.

Для описаних міоцитів синтетичного типу характерним є ультраструктурний гетеротипізм залишків скоротливого апарату. У тварин, що одержували біпролол (4 група) і біпролол з кверцетином (5 група) в міоцитах артерій та артеріол визначено неоднорідність і невпорядкованість розподілу міофіламентів (спостерігались ділянки цитоплазми, повністю позбавлені міофіламентів; ділянки, в яких розміщувались поодинокі філаменти; ділянки, в яких визначались пучки міофіламентів). У тварин, що одержували біпролол з тіотриазоліном (6 група), спостережено впорядкований розподіл міофіламентів у цитоплазмі міоцитів артерій та артеріол. Тонкі філаменти зазвичай орієнтовані вздовж довгої осі клітини й формували пучки й скупчення по її периферії. Не виключено, що описаний гетеротипізм пов'язаний з неоднаковою швидкістю й умовами перебудови скоротливого апарату міоцитів у тварин

різних експериментальних груп. У щурів 4 і 5 груп ця перебудова відбувається з проявами деструкції (що є наслідком нерівномірного цитолізу міофіламентів).

За рахунок слабкої структурованості цитоскелету й центрального розташування органел, цитоплазма міоцитів синтетичного фенотипу виглядає менш електроннощільною, ніж така ендотеліоцитів. Такі міоцити синтетичного фенотипу завжди оточені пучками колагенових волокон, що відшаровують їх (разом з пухкою базальною мембраною й електроннощільними залишками спотвореної внутрішньої еластичної мембрани) від ендотелію.

Окремі міоцити синтетичного типу (особливо у тварин 4 і 5 груп, що не одержували тіотриазолін) втрачають зв'язки з судинною стінкою (їх базальна мембрана разом з компонентами внутрішньої еластичної мембрани зникає) і розташовуються доволі ізольовано, знаходячись в оточенні молодих (без характерної поперечної посмугованості) колагенових волокон. Філаментів у цитоплазмі цих клітин мало, вони не мають визначеної орієнтації. Характерним для цих клітин є наявність великої кількості слабо розгалужених каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, заповнених вмістом різної консистенції та електронної щільності. За рахунок скупчення органел у центрі, цитоплазма описаних клітин виглядає менш електроннощільною, ніж така типових фіброblastів.

Поява подібних ізольованих (локально або групами розміщених) міоцитів синтетичного фенотипу збігається з суттєвими типовими [5] апоптозними змінами фіброblastів ясен щурів 1, 3, 4, 5 груп, що не одержували тіотриазолін, що свідчить про певну антиапоптозну дію цього метаболічного препарату.

У щурів, які одержували тіотриазолін (2 група), міоцити більшості артерій та артеріол ясен зберігають контрактильний фенотип. Просвіт цих судин є помірно розширеним, що можна розцінювати як морфологічне підґрунтя (або наслідок) відзначеного зниження артеріального тиску на 5–10 мм рт. ст. У тварин, яким тіотриазолін вводили з біпрололом (6 група), при помірній структурованості скоротливого апарату міоцитів артерій та артеріол, спостерігалась збереженість його компонентів, що збігалось із суттєвим розширенням просвіту цих судин. Доречно зауважити, що в цій групі щурів з САГ артеріальний тиск знижувався в середньому на 40 мм рт. ст.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження показало, що міоцити дрібних артерій та артеріол власної пластинки слизової оболонки ясен у молодих щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією при її фармакологічній корекції біпрололом у поєднанні з кверцетином і тіотриазоліном зазнають зміни ультраструктури й тканинної організації, що відбиває їх диференціацію з контрактильного в синтетичний фенотип. Суттєвим моментом такої диференціації є розвиток органел синтетичного апарату й зміна представництва й розподілу компонентів цитоскелету (повна втрата щільних тілець і прикріплених смужок, зменшення кількості й ступеня упорядкування міофіламентів). Відомо [1], що щільні тільца



й прикріплені смужки вміщують альфа-актинін і виконують функцію своєрідної опори для актинових філаментів, що до них кріпляться. Втрата цих елементів цитоскелету призводить до порушень скоротливої функції міоцитів. У результаті складова активного пристосування міоцитів артерій та артеріол до розтягування й стискування (як реакція на збільшення гемодинамічних навантажень) поступається складовій до статньо пасивного підтримання параметрів гемодинаміки.

Як зазначалось вище, окремі міоцити синтетичного фенотипу відокремлюються від судинної стінки, втрачають базальну мембрану і, локалізуючись доволі ізольовано, функціонують як колагенопродуктивні клітини. Їх можна охарактеризувати як «міофібробласти», зауважуючи однак, що за походженням і ультраструктурою вони не є ідентичними фібробластам. Можна припустити, що ці «міофібробласти» забезпечують заміщення функції тих фібробластів, що зазнали апоптичних змін.

Проведені дослідження вказують на антиапоптичний (зокрема, для фібробластів) ефект застосування тіотриазоліну, однак характерний для дії біпрололу феномен диференціації міоцитів артерій та артеріол з контрактильного в синтетичний фенотип повністю не зникає, а лише зменшується ступінь його вираженості й поширеності.

Поява міоцитів синтетичного типу в стінці артерій та артеріол можна оцінити як позитивний фактор, що уможливорює відновлення пошкодженого підлеглого матриксу. Це стосується і появи «міофібробластів», які забезпечують поновлення клітинної та волокнистої архітекtonіки сполучнотканинної основи ясен. Однак слід брати до уваги застереження, що у зв'язку з зазначеними структурними перебудовами, дрібні артерії та артеріоли ясен не можуть виконувати роль ефективного регулятора місцевої гемодинаміки.

Зміни будови стінки артерій та артеріол ясен щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією у різних досліджуваних групах можна розцінювати як прояви адаптації до змін артеріального тиску. Ці адаптивні зміни мають проявлятися вазомоцією – адекватною функціональною реакцією. Адаптивні зміни стінки артерій та артеріол ясен у контрольній групі щурів SHR (1 група) виявили себе гіпертрофією (збільшення розмірів) і гіперплазією (збільшення кількості елементів цитоскелету) міоцитів. Проявом адаптації до зниження артеріального тиску під впливом біпрололу (4, 5,

6 групи) є диференціація міоцитів судинної стінки з контрактильного в синтетичний фенотип. Однак слід підкреслити, що функціональна роль описаних структурних змін є неоднозначною. Вони позитивно не впливають на стан мікроциркуляції в яснах, який змінюється в залежності від коливань артеріального тиску, але залишається патологічним. Отже, можна говорити про зрив адаптації у щурів SHR на 90 день експерименту, який піддається корекції тіотриазоліном. У цих умовах препарат виявляє свої адаптогенні властивості (зокрема, як інгібітор клітинної атипії міоцитів артерій та артеріол ясен).

Основним висновком проведеного дослідження є визнання факту ефективного спазмолітичного впливу біпрололу на артерії та артеріоли ясен. Однак ультраструктурна складова цього впливу свідчить про те, що вазоконстрикція артерій та артеріол ясен за умов застосування біпрололу в значних дозах може бути втрачена незворотно. Слід підкреслити, що описані зміни міоцитів артерій та артеріол ясен при фармакологічній корекції артеріальної гіпертензії можна визначити як прояви лікувального патоморфозу – суттєвих змін ультраструктурної патології ясен під дією біпрололу й тіотриазоліна.

Перспектива подальших досліджень в окресленому напрямку полягає у вивченні змін міоцитів артерій та артеріол ясен за умов розширення (збільшення й зменшення) дозування біпрололу й відповідних змін дозування тіотриазоліну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Быков В.Л. Цитология и общая гистология (функциональная морфология клеток и тканей человека) / В.Л. Быков. – СПб.: СОТИС, 1998. – 520 с.
2. Конради А.О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка / А.О. Конради // Артериальные гипертензии. – 2005. – Т. 11, №2. – С. 105–109.
3. Москаленко В.Ф. Національна програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії: стан виконання та напрямки подальшої реалізації в Україні / В.Ф. Москаленко, В.М. Коваленко – К.: Моріон, 2002. – 15 с.
4. Чекман І.С. Спонтанна артеріальна гіпертензія у щурів: патогенетичні механізми розвитку / І.С. Чекман, Я.М. Корнійкова, Р.С. Довгань // Ліки. – 2007. – №1–2. – С. 10–15.
5. Hacker G. The morphology of apoptosis / G. Hacker // Cell Tissue Res. – 2000. – Vol. 301. – P. 5–17.
6. Experimental-induced periodontitis is exacerbated in spontaneously hypertensive rats / C.L. Leite, C.A. Redins, E.C. Vasques, S.S. Meyrelles // Clin. Exp. Hypertens. – 2005. – Vol. 27, №6. – P. 523–531.
7. Perlstein M.I. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats / M.I. Perlstein, N.F. Bissada // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. – 1977. – Vol. 43, №7. – P. 707–719.