

УДК 616.12 – 008.331.1– 08

**ВПЛИВ МЕТОПРОЛОЛУ, МЕТОПРОЛОЛУ З КВЕРЦЕТИНОМ ТА МЕТОПРОЛОЛУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ НА РІВЕНЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ****Ганич О.Т.***Кафедра факультетської терапії Ужгородського національного університету, м. Ужгород*

**РЕЗЮМЕ:** 51 щура з артеріальною гіпертензією лікували метопрололом, метопрололом зі кверцетином і метопрололом із тіотриазоліном протягом 90 днів. Використання метопрололу в експерименті на щурах зі спонтанною артеріальною гіпертензією показало виражений антигіпертензивний ефект цього препарату. Після тримісячного використання було виявлено, що тіотриазолін проявляв незначний антигіпертензивний ефект. Доведено, що лікувальний комплекс метопрололу і тіотриазоліну був найбільш ефективним порівняно з іншими схемами лікування щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

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

**Вступ.** За останні роки есенціальна артеріальна гіпертензія (ЕАГ) набуває значного поширення, що призводить до збільшення інвалідності та смертності населення [7]. Для лікування ЕАГ застосовують антигіпертензивні засоби, в тому числі бета-адреноблокатори [9, 12].

Спонтанна артеріальна гіпертензія (САГ) у щурів лінії НІСАГ є найбільш адекватною моделлю есенціальної артеріальної гіпертензії у людини. Дана модель широко використовується в наукових дослідженнях для вивчення впливу лікарських засобів на рівень артеріального тиску та зміни в органах [3, 10, 11]. Одним з препаратів, які широко застосовуються для лікування ЕАГ, є метопролол.

Аналізуючи дані літератури та власні дослідження, що торкаються клініко-фармакологічних властивостей метопрололу, слід виділити такі особливості цього медикаменту, як висока ефективність метопрололу при різних формах артеріальної гіпертензії, в тому числі при резистентних до інших антигіпертензивних препаратів, виражений терапевтичний вплив метопрололу при ЕАГ, поєднаній з хронічною серцевою недостатністю, аритмією. Важливими є висока біодоступність препарату, селективність дії, а також наявність незначного мембраностабілізуючого ефекту дії.

За останні роки кардіологи почали застосовувати у комбінованій фармакотерапії АГ метаболітні препарати: кверцетин і тіотриазолін [1, 2, 4, 5, 8]. Ефективність метопрололу при сумісному застосуванні з кверцетином і тіотриазоліном у щурів зі САГ лінії НІСАГ не досліджувався. Тому в даній роботі досліджували вплив метопрололу, а також сумісного застосування даного медикаменту з кверцетином і тіотриазоліном на рівень артеріального тиску у щурів зі САГ при тривалому застосуванні.

**Матеріал і методи.** Досліди проведені на 51 щурі, з яких у 42 щурів лінії були зі САГ лінії НІСАГ (по 7 тварин у кожній дослідній групі), а 9 щурів лінії WKY (Wistar-Kyoto rats) були контрольними (нормотензивними). Тварин поділили на 7 груп: перша група – 9 нормотензивних щурів, друга – 7 щурів зі САГ, третя – 7 щурів зі САГ, яким призначали метопролол (20 мг/кг), четверта – 7 щурів зі САГ, яким застосовували кверцетин, п'ята – 7 щурів, яким вво-

дили тіотриазолін, шоста – 7 щурів, яким призначали метопролол і кверцетин, сьома – 7 щурів, яким застосовували метопролол з тіотриазоліном. Артеріальний тиск у тварин вимірювали у хронічному експерименті на хвостовій артерії за допомогою спеціального приладу і виражали в міліметрах ртутного стовпчика (мм. рт.ст.). Кожну тварину утримували в окремих спеціальних клітках з постійним доступом до води (скляної поїлки). Порошок метопрололу (концерн „Артеріум”) розчиняли у воді і застосовували щоденно в дозі 20 мг/кг маси протягом 90 днів. Кверцетин (25 мг/кг маси тіла тварини, Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод) та тіотриазолін (50 мг/кг маси тіла тварини, НВО „Фарматрон) призначали щурам як додаток до їжі.

Отримані кількісні результати експериментальних досліджень обробляли математично-статистичними методами на персональному комп'ютері у програмі «Statistica for Windows 5.1» з визначенням частотного розподілу, середніх величин, помилок середньої величини з використанням t-критерію Стьюдента. Різницю результатів вважали статистично значущою при  $P < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** У інтактних (нормотензивних) щурів артеріальний тиск на початку дослідження дорівнював  $108 \pm 2,0$  мм. рт. ст. і  $110 \pm 2,0$  мм. рт. ст. через 3 місяці спостереження. До початку експерименту щурів зі САГ артеріальний тиск дорівнював  $170 \pm 4,0$  мм.рт.ст., а через 90 днів –  $174 \pm 4,3$  мм.рт.ст. Метопролол при щоденному застосуванні впродовж 90 днів у дозі 20 мг/кг маси приводив до зменшення артеріального тиску до  $148 \pm 7,0$  мм.рт.ст., а до застосування медикаменту артеріальний тиск у цієї серії тварин дорівнював  $172 \pm 5,1$  мм.рт.ст.

Біофлавоноїд кверцетин при застосуванні впродовж 3-х місяців не змінював рівня артеріального тиску, який до початку дослідження становив  $171 \pm 6,5$  мм.рт.ст., а після –  $169 \pm 8,1$  мм.рт.ст. Тіотриазолін проявляв тенденцію до пониження артеріального тиску:  $169 \pm 5,2$  мм.рт.ст. на початку експерименту і  $161 \pm 5,0$  мм.рт.ст. після закінчення дослідження. Така ж направленість результатів спостерігається при застосуванні метопрололу з кверцетином і метопрололу з тіотриазоліном (таблиця 1), при цьому комбінація

метопрололу з тіотриазоліном знижувала тиск дещо ефективніше.

Відомо, що при артеріальній гіпертензії має місце розвиток оксидантного стресу, що є одним із механізмів розвитку цієї патології та пошкодження функції мембран [3, 14]. Отримані результати свідчать, що метопролол знижує артеріальний тиск у щурів зі САГ при тривалому застосуванні. Антигіпертензивна дія метопрололу зумовлена пригніченням функції симпатичної нервової системи, зменшенням оксидантного стресу при цій патології. Кверцетин не під-

вищує антигіпертензивну дію метопрололу, можливо, завдяки впливові даних медикаментів на різні патогенетичні механізми розвитку хвороби. Тенденція до більш вираженого антигіпертензивного ефекту сумісного застосування метопрололу з тіотриазоліном зумовлена особливостями фармакології останнього [4, 8].

Мембранотропні та антиоксидантні властивості метопрололу, кверцетину і тіотриазоліну в експерименті на щурах будуть продемонстровані в подальших дослідженнях.

Таблиця 1

Вплив метопрололу, а також сумісного застосування метопрололу з кверцетином і тіотриазоліном на артеріальний тиск у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією

Тварини	Артеріальний тиск у мм.рт.ст	
	Початок експерименту	Через 90 днів
Інтактні (Нормотензивні)	108 ± 2,0	110 ± 1,5
Спонтанна артеріальна гіпертензія	170 ± 4,0*	174 ± 4,3*
Спонтанна артеріальна гіпертензія + метопролол	172 ± 4,0*	148 ± 7,0*
Спонтанна артеріальна гіпертензія + кверцетин	171 ± 6,5*	169 ± 8,1
Спонтанна артеріальна гіпертензія + тіотриазолін	169 ± 5,0*	161 ± 5,0*
Спонтанна артеріальна гіпертензія + метопролол + кверцетин	167 ± 5,5*	141 ± 5,1*
Спонтанна артеріальна гіпертензія + метопролол + тіотриазолін	170 ± 5,8*	138 ± 4,7*

\* P ≤ 0,05 в порівнянні з інтактними щурами.

**Висновки:**

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

2. Тримісячний курс тіотриазоліну виявив деяку тенденцію до зниження артеріального тиску у

гіпертензивних щурів, а аналогічне застосування кверцетину на рівень артеріального тиску не вплинуло.

3. Тенденція до найбільш вираженого антигіпертензивного ефекту спостерігалась при сумісному застосуванні метопрололу з тіотриазоліном.

**ЛІТЕРАТУРА**

- Белік Г.В. Досвід використання кверцетину в кардіології // Клін. фармація. – 2005. – Т. 9, №1. – С. 4-8.
- Ватутін М.Т., Гончаренко Т.С. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та та клінічне застосування // Ліки України. – 2005. – №3-4. – С. 19-25.
- Загородний М.І. Зміни осмотичної властивості еритроцитів під впливом ліприлу, кверцетину, а також при їх сумісному застосуванні у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – №1-2. – С. 106-110.
- Мазур І.А., Волошин Н.А., Чекман І.С. и др. Тиотриазолін: фармакологические аспекты и клиническое применение. Запорожье. – 2005. – 156 с.
- Мазур І.А., Чекман І.С., Беленичев І.Ф. и др. Метаболитотропные препараты. – Запорожье, 2007. – 309 с.
- Постнов Ю.В., Орлов С.Н., Шевченко А.С. Нарушение проницаемости клеточных мембран эритроцитов при спонтанной генетической гипертензии крыс // Кардиология. – 1975. – №10. – С. 88 – 91.
- Свищенко Є.П. Керівництво європейського кардіологічного товариства та європейського товариства з вивчення гіпертензії (редакція 2007 року) щодо ведення пацієнтів із артеріальною гіпертензією // Мистецтво лікування. – 2008. – Т. 47, №1. – С. 29-35.
- Чекман І.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б. и др. Кардиопротекторы. – К., 2005. – 204 с.
- Brody T., Larner J., Minneman K. Human Pharmacology. Molecular to Clinic. – Mosby, 1998. – 1001 p.
- Drilla C.G., Matsubara L., Weber K.T. Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats // Hypertension. – 1996. – Vol. 28. - P. 269-275.
- Dubey K., Balani D.K., Tripathi C.B. et al. Adverse interactions of rofecoxib with lisinopril in spontaneously hypertensive rats // Clin Toxicol (Phila). – 2005. – Vol. 43, № 5. – P. 361-373.
- Salerno E. Pharmacology for Health professionals. – Mosby, 1999. – 827 p.

SUMMARY

INFLUENCE OF METHOPROLOL, METHOPROLOL WITH KVERCETINE AND METHOPROLOL WITH THYOTRIASOLINE ON BLOOD PRESSURE LEVEL 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 thyotriasoline during 90 days. Usage of methoprolol in experiment on rats with spontaneous arterial hypertension showed strong antihypertensive effect of this medicine. After three month usage it was found that thyotriasoline had shown unmarkable antihypertensive effect. It was stated that treating complex of methoprolol and thyotriasoline was most effective comparing other used schemes of treatment of the rats with spontaneous arterial hypertension.

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

УДК:611.41.42:612.65:616-097+575.322

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРІАРТЕРІАЛЬНИХ ЛІМФОЇДНИХ ПІХВ СЕЛЕЗІНКИ БІЛИХ ЩУРІВ-САМЦІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП У НОРМІ

Головацький А.С., Гербут А.О., Кочмарь М.Ю., Гецько О.І.

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра анатомії людини та гістології, м.Ужгород*

**РЕЗЮМЕ:** досліджено морфологічні та морфометричні особливості і відмінності будови періартеріальних лімфоїдних пихв селезінки білих щурів-самців дорепродуктивного, репродуктивного і пострепродуктивного віку у нормі.

**Ключові слова:** селезінка, періартеріальна лімфоїдна пихва, лімфоцити, білі щури

**Вступ.** Вплив шкідливих факторів зовнішнього середовища на організм людини призводить до значного зростання захворюваності людей. Усі патологічні стани супроводжуються адекватною реакцією органів і систем на дію шкідливих чинників [1, 5, 6]. Важливу захисну роль в організмі відіграють лімфоїдні органи, які формують імунну відповідь при проникненні в організм різноманітних антигенів і токсинів [2, 7, 9]. Селезінка як найбільший вторинний лімфоїдний орган імунної системи одним із перших реагує на дію антигенів, які надходять у кров [3, 10, 15].

Основним імунним компонентом білої пульпи селезінки вважають періартеріальні лімфоїдні пихви, які оточують пульпарні артерії від місця їхнього виходу з трабекул селезінки до еліпсоїдних макрофагально-лімфоїдних пихв [4, 13]. Клітинні елементи періартеріальних лімфоїдних пихв безпосередньо контактують з кровоносними судинами, найшвидше формуючи імунну відповідь [14].

У науковій літературі є чимало робіт, присвячених вивченню структурної організації білої пульпи селезінки, особливостям її морфогенезу в нормі та при дії різноманітних факторів зовнішнього середовища [3, 8]. Проте щільність клітинних елементів та відносні площі періартеріальних лімфоїдних пихв білої пульпи селезінки у лабораторних тварин у віковому аспекті вивчені недостатньо.

**Мета роботи:** визначити відносні площі та щільність клітинних елементів періартеріальних лімфоїдних пихв білої пульпи селезінки безпородних білих щурів-самців дорепродуктивного, репродуктивного і пострепродуктивного віку в нормі.

**Матеріали і методи.** Дослідження проведено на 26 експериментальних безпородних білих щурах-самцях, розподілених на три групи: 8 тварин – до-

репродуктивний вік (один місяць), 10 тварин – репродуктивний (шість місяців), 8 тварин – пострепродуктивний (вісімнадцять місяців). Забір селезінки проводили після декапітації щурів під ефірним наркозом. Матеріал фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у спиртах висхідної концентрації і заливали у парафін. Із парафінових блоків виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5-7 мкм, які фарбували гематоксилін-еозином і азур-ІІ-еозином.

Утримання і догляд за тваринами та всі маніпуляції проводили у відповідності з положеннями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986) та "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з білетики (Київ, 2001). На гістологічних препаратах на площі 625 мкм<sup>2</sup> морфометричним методом за допомогою сітки №3/16 Стефанова С.Б. [11] підраховували кількість малих, середніх і великих лімфоцитів, плазмочитів, макрофагів у періартеріальних лімфоїдних пихвах селезінки. Досліджували гістологічні препарати на світловому мікроскопі МБИ-3 при збільшенні 1050 разів (об'єктив x70 – водяна імерсія, окуляри x10, біокулярна насадка АУ – x1,5). Цифрові величини експериментальних даних представлені вибірковими середніми з довірчим інтервалом (M±L) для достовірності P=95% за Стьюдентом. Довірчий інтервал (L) розраховували за таблицями Стрелкова Р.Е. [12].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що пері- артеріальні лімфоїдні пихви, як структурні компоненти білої пульпи селезінки, наявні у тварин всіх вікових груп. Вони завжди переходять на всі гілки пульпарних артерій без