

О. О. Нагорна<sup>1</sup>, В. А. Стежка<sup>2</sup>

## Вплив ірбесартану на активність вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів у щурів з уродженою стрес-індукованою артеріальною гіпертензією

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», м. Київ

**Ключові слова:** ірбесартан, артеріальна гіпертензія, вільнорадикальне перекисне окиснення ліпідів

Ірбесартан є одним з сучасних високо-специфічних неконкурентних антагоністів рецепторів 1-го типу ангіотензину II, який з успіхом призначають більше 10 років для лікування гіпертонічної хвороби [7]. Ірбесартан швидко адсорбується з травного каналу, його біодоступність 60–80 %, для реалізації ефекту не потребує метаболічної активації. Близько 96 % препарату зв'язується з білками плазми крові. Метаболізується в печінці шляхом кон'югації з утворення глюкуроніду та шляхом окиснення. Ірбесартан та метаболіти виводяться з організму з жовтю та сечею [5].

На кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця проведені дослідження з вивчення впливу лікарських препаратів з різними механізмами антигіпертензивної фармакологічної дії в експериментах на щурах з артеріальною гіпертензією (АГ). Моделі спонтанної та уродженої стрес-індуктивної артеріальної гіпертензії за патогенетичним механізмом найбільше відповідають розвитку гіпертонічної хвороби у людей. Тому на ній вивчають ефективність застосування лікарських засобів з антигіпертензивним типом фармакологічної дії [6, 8, 9, 14]. На щурах з АГ виявлені морфофункціональні, біохімічні особливості, у тому числі активність неферментативних перекисних вільнорадикальних процесів у міокарді та в цілому в організмі [1–4, 11, 12].

Зокрема, показана суттєва відмінність активності системи вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів (ВРПОЛ) у плазмі крові, тканинах міокарда та печінки в контрольних нормотензивних щурів та щурів з АГ. Останнє зумовлює необхідність вивчення ефективності ірбесартану щодо процесів ПОЛ у плазмі крові, міокарді, печінці щурів з АГ. Такі дослідження з вивчення впливу ірбесартану на процеси перекисного окиснення ліпідів у щурів з АГ проводяться вперше.

*Мета дослідження* – з'ясувати особливості впливу ірбесартану на активність системи ВРПОЛ у крові, міокарді та печінці щурів з АГ.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено на 12 щурах лінії HSIАН з спонтанною генетично зумовленою артеріальною гіпертензією та 6 контрольних нормотензивних щурах лінії WKY з вихідною масою тіла 190–210 г. Щури лінії HSIАН (hereditary stress induced arterial hypertension), отримані з Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України і вивчені у віварії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, були розподілені на дві групи по 6 тварин у кожній:

1) контрольні щури HSIАН; 2) дослідні щури HSIАН, які протягом 60 днів отримували ірбесартан у дозі 30 мг/кг маси тіла.

Тварин утримували в клініці для експериментальних тварин на стандартному харчовому раціоні за умов вільного доступу до їжі та води. Щурів дослідної та контрольної груп виводили з експерименту декапітацією під легким ефірним інгаляційним наркозом, дотримуючись правил гуманного пово-

дження з лабораторними тваринами. Для дослідження забирали змішану артеріально-венозну кров з антикоагулянтном та тканини печінки і міокарда на льодову баню.

Активність системи ВРПОЛ досліджували у змішаній артеріально-венозній плазмі крові та гомогенатах тканини печінки та міокарда. Для цього використовували реєстрацію спонтанного (СХЛ) та  $Fe^{2+}$ -індукованого надслабкого їхнього світіння (хемілюмінесценції) за допомогою хемілюмінометра ХЛМ1Ц-01 [10].

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 (розведення 1:46) для попередження її згортання. Склад буферного розчину: 100 ммоль КСІ, 20 ммоль  $KH_2PO_4 \cdot 7H_2O$ . Величину рН 7.4 доводили 0,1 N розчином КОН, або 0,1 N розчином НСІ відповідно. Пробірки центрифугували 15 хв при 3000 об/хв для відокремлення формених елементів крові від плазми, після чого плазму крові у повному об'ємі переносили до пластикових кювет хемілюмінометра.

Наважки тканини міокарда та печінки гомогенізували у скляному гомогенізаторі на льодовій бані в калійному фосфатному буферному розчині для хемілюмінесценції, фільтрували крізь чотири шари марлі та розводили тим самим буферним розчином до кінцевої концентрації 3,7 мг/мл та 5,6 мг/мл відповідно. До реєстрації хемілюмінесценції зразки плазми крові та гомогенатів тканин зберігали на льодовій бані в затіненому приміщенні не довше 3 год.

Перед записом хемілюмінограм зразки плазми крові та гомогенати тканини печінки і міокарда (біологічні субстрати) протягом 10 хв витримували в повній темряві в пристрої «Біостат» хемілюмінометра при  $+37,0 \pm 0,1$  °С. Після цього визначали рівень СХЛ біологічного субстрату за показаннями хемілюмінометра протягом 1 хв (імп/хв). Потім додавали до нього 1,0 мл розчину  $FeSO_4 \cdot 7H_2O$  (1,7 мг/мл бідистильованої води) і реє-

стрували протягом 6 хв  $Fe^{2+}$ -ініційовану хемілюмінограму (ІХЛ). На ній визначали наступні показники: 1) амплітуду швидкого спалаху світіння ( $h$ , імп/с), яка відображує вміст у біологічному субстраті гідроперекисів ліпідів; 2) максимальну амплітуду повільного спалаху надслабкого світіння ( $H$ , імп/с) та його амплітуду на 6 хв реєстрації ІХЛ ( $I_6$ , імп/с), які характеризують інтенсивність перебігу в біологічному субстраті процесу ВРПОЛ; 3) величину  $\angle\alpha$  нахилу зростання повільного спалаху ІХЛ біологічного субстрату, яка свідчить про швидкість у ньому процесу перекисного окиснення ліпідів; 4) латентний період реакції після ініціації ХЛ – час від моменту внесення до біологічного субстрату стандартної концентрації  $Fe^{2+}$  до початку розвитку повільного спалаху ІХЛ ( $t_1$ , с) та час виходу кривої ІХЛ на плато ( $t_2$ , с), що характеризують співвідношення в біологічному субстраті прооксидантів та антиоксидантів. За показаннями хемілюмінометра отримували світлосуму ІХЛ за 6 хв реєстрації ( $S_1$ , імп/6 хв), яка відображає вміст перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій у біологічному субстраті, що накопичилися в ньому внаслідок ініціювання ВРПОЛ іонами  $Fe^{2+}$ . Розраховували показник резистентності ліпідів біологічного субстрату до переокиснення ( $S_2$ , імп/6 хв) як різницю між  $S_1$  та сумою величини рівня СХЛ за 6 хв реєстрації ІХЛ. Оцінку функціонального стану системи ВРПОЛ у біологічних субстратах, що досліджували, проводили згідно [10]. Артеріальний тиск (АТ) у щурів вимірювали на хвостовій артерії за допомогою плетизмографа.

Результати досліджень обрховані статистично з використанням  $t$ -критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що ірбесартан понижує артеріальний тиск у щурів з АГ на 17 % (щури з АГ  $156,0 \pm 2,0$  мм. рт. ст., під впливом ірбесартану  $139,0 \pm 5,0$  мм. рт. ст.). При порівнянні активності системи ВРПОЛ у біологічних субстратах контрольних щурів WKY та HSIAN, яких досліджували (табл. 1–3), встановлено, що в групі щурів з АГ:

- у інтегруючому середовищі організму – плазмі крові майже удвічі подовжувався латентний період розвитку повільного спалаху ІХЛ ( $110,0 \pm 14,0$  с проти  $57,5 \pm 6,2$  с,  $p < 0,01$ ) при незмінних інших показниках надслабкого світіння, що свідчило про зростання антиоксидантного захисту організму;
- у гомогенатах тканини печінки спостерігалася тенденція до підвищення рівня СХЛ ( $868 \pm 38$  імп/хв проти  $655 \pm 90$  імп/хв,  $p < 0,1$ ), що опосередковано підтверджувало факт активації ВРПОЛ;
- у гомогенатах тканини міокарда виявлено більш значущі порушення активності системи ВРПОЛ, свідченням чого були зменшення вмісту первинних продуктів процесу ПОЛ – гідроперекисів ліпідів ( $44,0 \pm 5,2$  імп/с проти  $52,7 \pm 2,1$  імп/с,  $p < 0,2$ ) та перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій ( $6325 \pm 2447$  імп/6 хв проти  $11756 \pm 1612$  імп/6 хв,  $p < 0,1$ ), а також підвищення резистентності ліпідів мембран кардіоміоцитів до процесу переокиснення ( $2635 \pm 1654$  імп/6 хв проти  $8314 \pm 2305$  імп/6 хв,  $p < 0,1$ ), що поєднувалося також зі значним подовженням латентного періоду розвитку повільного спалаху ІХЛ ( $115,0 \pm 20,5$  с проти  $49,2 \pm 3,5$  с,  $p < 0,02$ ).

За якісною оцінкою порушення активності системи ВРПОЛ у тканині міокарда щурів HSIAN засвідчували наявність структурно-функціонального ушкодження мембран кардіоміоцитів внаслідок тривалої активації процесу ліпопероксидації в серцевому м'язі.

Отже, встановлено, що у щурів контрольної групи HSIAN з уродженою стрес-індукованою артеріальною гіпертензією порівняно з нормотензивними щурами WKY виявлялися порушення активності системи ВРПОЛ у плазмі крові, тканині печінки та, особливо, тканині міокарда, характерні для тривалої активації процесу ліпопероксидації.

У плазмі крові гіпертензивних щурів, які отримували ірбесартан, порівняно з нормотензивними щурами WKY виявлялося накопичення первинних продуктів процесу ПОЛ – гідроперекисів ліпідів ( $60,6 \pm 3,0$  імп/с проти  $44,0 \pm 3,6$  імп/с,  $p < 0,01$ ), прискорення швидкості окиснення ліпідів ( $12,8 \pm 1,8^\circ$  проти  $8,0 \pm 0,7^\circ$ ,  $p < 0,05$ ), тенденція до накопичення перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій ( $13690 \pm 2509$  імп/6 хв проти  $9004 \pm 1025$  імп/6 хв,  $p < 0,2$ ) та до зниження резистентності її ліпідів до процесу переокиснення ( $10888 \pm 2204$  імп/6 хв проти  $6631 \pm 1352$  імп/6 хв,  $p < 0,2$ ). При цьому подовженими були латентний період розвитку повільного спалаху та час виходу кривої ІХЛ на плато

Таблиця 1

*Активність системи вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів у плазмі крові щурів з артеріальною гіпертензією за впливу ірбесартану,  $M \pm t$*

Група тварин	СХЛ, імп/хв	$Fe^{2+}$ -індукована хемілюмінесценція							
		h, імп/с	H, імп/с	$I_6$ хв, імп/с	$\angle\alpha, ^\circ$	$t_1, c$	$t_2, c$	$S_1, імп/6 хв$	$S_2, імп/6 хв$
1. Контроль WKY	479 $\pm 129$	44,0 $\pm 3,6$	29,3 $\pm 4,2$	28,0 $\pm 4,2$	8,0 $\pm 0,7$	57,5 $\pm 6,2$	348,6 $\pm 8,3$	9004 $\pm 1025$	6631 $\pm 1352$
2. Контроль HSIAN	654 $\pm 133$	47,0 $\pm 6,7$	37,0 $\pm 15,7$	38,0 $\pm 14,6$	6,5 $\pm 1,7$	110,0 $\pm 14,0$	352,5 $\pm 8,4$	13199 $\pm 3906$	9269 $\pm 4467$
3. HSIAN + ірбесартан	464 $\pm 103$	60,6 $\pm 3,0$	42,0 $\pm 10,1$	32,0 $\pm 10,1$	12,8 $\pm 1,8$	109,0 $\pm 12,9$	360,0 $\pm 0,0$	13690 $\pm 2509$	10888 $\pm 2204$
$P_{1-2}$	$< 0,5$	$> 0,5$	$> 0,5$	$> 0,5$	$< 0,5$	$< 0,01$	$> 0,5$	$< 0,5$	$> 0,5$
$P_{1-3}$	$> 0,5$	$< 0,01$	$< 0,05$	$> 0,5$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,2$	$< 0,2$	$< 0,2$
$P_{2-3}$	$> 0,5$	$< 0,1$	$> 0,5$	$> 0,5$	$< 0,05$	$> 0,5$	$> 0,5$	$> 0,5$	$> 0,5$

(табл. 1). Тоді як порівняно з контрольною групою щурів HSIAN після застосування ірбесартану виявлявся тільки приріст вмісту в плазмі крові гідроперекисів ліпідів ( $p < 0,1$ ) та суттєво зростала ( $p < 0,05$ ) швидкість окиснення ліпідів (табл. 1).

Застосування у щурів з АГ ірбесартану призводило до активації системи ВРПОЛ у плазмі крові, що може бути пов'язане з його властивістю зв'язуватися з її білками [6].

На відміну від цього, у гомогенатах тканини печінки групи щурів, яким застосовували ірбесартан, не виявлено суттєвих порушень активності системи ВРПОЛ як порівняно з контрольними нормотензивними, так і контрольними гіпертензивними щурами (табл. 2). Останнє, вірогідно, зумовлене тим, що для реалізації свого фармакологічного ефекту ірбесартан не потребує метаболічної активації за участі гепатоцитів [7].

У гомогенатах тканини міокарда групи щурів HSIAN, яким застосовували ірбесартан, у порівнянні з нормотензивними щурами WKY контрольної групи знижувалася інтенсивність перебігу процесу ПОЛ ( $21,3 \pm 6,4$  імп/с проти  $38,0 \pm 9,0$  імп/с,  $p < 0,2$ ) та нормалізувалися вміст перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій ( $9206 \pm 2100$  імп/6 хв проти  $11756 \pm 1612$  імп/6 хв,  $p < 0,5$ ) і резистентність ліпідів мембран карді-

оміоцитів до переокиснення ( $4575 \pm 2103$  імп/6 хв проти  $8314 \pm 2305$  імп/6 хв,  $p < 0,5$ ). При цьому зберігався подовженим латентний період розвитку повільного спалаху ІХЛ. У той самий час, у гомогенатах тканини міокарда групи щурів з АГ, яким застосовували ірбесартан, порівняно з щурами контрольної групи активність системи ВРПОЛ залишалася незмінною (табл. 3).

Ірбесартан у гіпертензивних щурів сприяє нормалізації таких важливих показників хемілюмінесценції гомогенатів міокарда, як вміст перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій і резистентність ліпідів мембран кардіоміоцитів до переокиснення, що засвідчувало наявність позитивних змін активності системи ВРПОЛ у серцевому м'язі.

Одним із механізмів нормалізуючого впливу ірбесартану на процеси ВРПОЛ є пониження артеріального тиску в щурів з АГ. Можливими механізмами є також пригнічення біологічних ефектів ангіотензину II та його судинозвужуючої дії. Сприяє регулюванню процесів ВРПОЛ під впливом ірбесартану зменшення перед- та післянавантаження на міокард, нормалізація вуглеводного та ліпідного обміну [5, 13, 15–17], а також функції нирок [18]. Для встановлення молекулярних механізмів дії ірбесартану на процеси ВРПОЛ у щурів з АГ необхідні подальші дослідження.

Таблиця 2

*Активність системи вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів у тканині печінки щурів з артеріальною гіпертензією за впливу ірбесартану,  $M \pm m$*

Група тварин	СХЛ, імп/хв	Fe <sup>2+</sup> -індукована хемілюмінесценція							
		h, імп/с	H, імп/с	I <sub>6</sub> хв, імп/с	$\angle\alpha$ , °	t <sub>1</sub> , с	t <sub>2</sub> , с	S <sub>1</sub> , імп/6 хв	S <sub>2</sub> , імп/6 хв
1. Контроль WKY	65 ± 90	76,6 ± 4,8	252,6 ± 15,7	93,1 ± 7,9	76,1 ± 2,4	25,0 ± 2,3	160,7 ± 9,8	65758 ± 3073	60546 ± 3222
2. Контроль HSIAN	868 ± 38	71,2 ± 5,2	236,0 ± 4,5	111,2 ± 11,2	78,6 ± 1,7	25,0 ± 3,2	163,0 ± 17,2	70006 ± 6904	65749 ± 5471
3. HSIAN + ірбесартан	830 ± 170	73,1 ± 4,8	244,0 ± 13,9	95,4 ± 10,3	79,1 ± 1,7	22,1 ± 1,5	161,4 ± 11,3	65960 ± 1924	60079 ± 2751
P <sub>1-2</sub>	< 0,01	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5	< 0,5
P <sub>1-3</sub>	< 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5	< 0,5	< 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5
P <sub>2-3</sub>	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5

**Активність системи вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів у тканині міокарда щурів з артеріальною гіпертензією за впливу ірбесартану,  $M \pm m$**

Група тварин	СХЛ, імп/хв	Fe <sup>2+</sup> -індукована хемілюмінесценція							
		h, імп/с	H, імп/с	I <sub>6</sub> хв, імп/с	∠α, °	t <sub>1</sub> , с	t <sub>2</sub> , с	S <sub>1</sub> , імп/6 хв	S <sub>2</sub> , імп/6 хв
1. Контроль WKY	559 ± 106	52,7 ± 2,1	38,0 ± 9,0	38,0 ± 9,0	9,0 ± 1,7	49,2 ± 3,5	360,0 ± 0,0	11756 ± 1612	8314 ± 2305
2. Контроль HSIАН	574 ± 111	44,0 ± 5,2	24,0 ± 9,0	24,0 ± 9,0	8,6 ± 1,7	115,0 ± 20,5	360,0 ± 0,0	6325 ± 2447	2635 ± 1654
3. HSIАН + ірбесартан	712 ± 128	50,9 ± 1,2	21,3 ± 6,4	21,3 ± 6,4	6,7 ± 1,6	85,0 ± 9,8	360,0 ± 0,0	9206 ± 2100	4575 ± 2103
P <sub>1-2</sub>	< 0,5	< 0,2	< 0,5	< 0,5	> 0,5	< 0,02	> 0,5	< 0,01	< 0,01
P <sub>1-3</sub>	< 0,5	< 0,5	< 0,2	< 0,2	< 0,5	< 0,01	> 0,5	< 0,5	< 0,1
P <sub>2-3</sub>	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5

### Висновки

1. У щурів контрольної групи HSIАН з уродженою гіпертензією порівняно з контрольними нормотензивними щурами WKY встановлено порушення активності системи ВРПОЛ у плазмі крові, тканині печінки та, особливо, у тканині міокарда, характерні для тривалої активації процесу ліпопероксидації.

2. Ірбесартан, який вводили внутрішньощлунково щурам HSIАН протягом 60 днів у дозі 30 мг/кг маси тіла, викликав незначну функціональну активацію системи ВРПОЛ у плазмі крові, що, вірогідно, може бути пов'язане з його властивістю зв'язуватися з її білками. У той самий

час його застосування не призводило до порушення активності системи ВРПОЛ у тканині печінки, вірогідно, внаслідок того, що для реалізації фармакологічного ефекту ірбесартан не потребує метаболічної активації за участю гепатоцитів.

3. Ірбесартан у щурів HSIАН нормалізує в гомогенатах міокарда вміст перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій і сприяє резистентності ліпідів мембран кардіоміоцитів до перекиснення, що характерно для контрольних нормотензивних щурів лінії WKY, та свідчить про наявність позитивного впливу препарату на активність системи ВРПОЛ у серцевому м'язі.

1. Вплив біпрололу та метаболічних препаратів на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / І. С. Чекман, Р. С. Довгань, Л. О. Стеченко, Т. П. Куфтирева // *Наук. вісн. Нац. мед. універ.* – 2008. – № 2. – С. 40–49.
2. Довгань Р. С. Вплив біпрололу на проникливість мембран еритроцитів щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань // *УНМЖ.* – 2008. – № 1–2. – С. 4–6.
3. Загородний М. І. Вплив корвазану на вільнорадикальне перекисне окиснення ліпідів у щурів зі спонтанною гіпертензією / М. І. Загородний, В. А. Стежка // *Укр. молодіжн. журн.* – 2009. – № 4. – С. 30–35.
4. Загородний М. І. Вплив тіотриазоліну на систему вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / М. І. Загородний, В. А. Стежка, В. В. Москаленко // *Науковий Вісник Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця.* – 2010. – № 2. – С. 21–28.
5. Кисляк О. А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Современные подходы к лечению артериальной гипертензии / О. А. Кисляк // *РМЖ.* – 2004. – № 15. – С. 935–940.
6. Комплексний вплив активаторів і блокаторів мембранних каналів на показники геодинаміки щурів з нормальним артеріальним тиском та зі спонтанною артеріальною гіпертензією /

- Тарасова К. В., Карвацкий И. М., Шевчук В. Г. [та ін] // Фізіологічний журнал. – 2004. – Т. 50, № 4. – С. 117–122.
7. Малишевский М. В. Ирбесартан в клинической практике / М. В. Малишевский // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 11. – С. 66–74.
  8. Рыжикова О. П. Нейрогенная вазоконстрикция пиальных артериальных сосудов различных порядков ветвления у нормотензивных и спонтанно-гипертензивных крыс / О. П. Рыжикова, В. Н. Шуваева, Д. П. Дворецкий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 141, №1. – С. 12–15.
  9. Corder R. Effects of lisinopril on tissue levels of neuropeptide Y in normotensive and spontaneously hypertensive rats / R. Corder // J. Hum. Hypertens. – 2000. – V. 14, № 6. – P. 381–384.
  10. Стежка В. А. Деклараційний Патент України на корисну модель № 14624, G01N21/76, G01N33/52. Спосіб визначення активності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у біологічних субстратах. Опубл. 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006.
  11. 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. 10–14.
  12. Effects of lisinopril and amlodipine on antioxidant status in experimental hypertension / D. Mantle, V. Patel, H. J. Why [et al.] // J. Clin. Chim. Acta. – 2000. – V. 299, № 1–2. – С. 1–10.
  13. Renin-Angiotensin System Inhibitors Prevent the Recurrence of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / M. Han, Y. Zhang, S. Sun [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2013. – V. 62, №4. – P. 405–415.
  14. Huang K. The effect and mechanism of firsinopril on ventricular hypertrophy of SHR and left ventricular pressure overloading rat / K. Huang, G. Dai // J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. – 2002. – V. 22, № 1. – P. 17–20.
  15. Potential of the Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) Telmisartan, Irbesartan, and Candesartan for Inhibiting the HMGB1/RAGE Axis in Prevention and Acute Treatment of Stroke / K. Kikuchi, S. Tanchaen, T. Ito [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – V. 14, № 9. – P. 18899–18924.
  16. Cardiac and renal protective effects of irbesartan via peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ -hepatocyte growth factor pathway independent of angiotensin II Type 1a receptor blockade in mouse model of salt-sensitive hypertension / H. Kusunoki, Y. Taniyama, H. Rakugi, R. Morishita // J. Am. Heart. Assoc. – 2013. – V. 2, № 2. – e000103.
  17. Action of irbesartan on blood pressure and glucose/lipid metabolism, in hemodialysis patients with hypertension / A. Onishi, Y. Morishita, M. Watanabe [et al.] // Int. J. Gen. Med. – 2013. – V. 6. – P. 405–411.
  18. Renal and cardiovascular effects of irbesartan in dialysis patients – a randomized controlled trial protocol (SAFIR study) C. D. Peters, K. D. Kjorgaard, B. Jespersen [et al.] // Dan. Med. J. – 2013. – V. 60, № 4. – A4602.

### **A. А. Нагорная, В. А. Стежка**

#### **Влияние ирбесартана на активность свободнорадикального перекисного окисления липидов у крыс с врожденной стресс-индуцированной артериальной гипертензией**

Проведено исследование активности системы свободнорадикального перекисного окисления липидов (СРПОЛ) с использованием метода регистрации спонтанной и  $Fe^{2+}$ -индуцированной хемилюминесценции в плазме крови и гомогенатах ткани миокарда и печени крыс линии HSIАН с врожденной стресс-индуцированной артериальной гипертензией. Эти показатели регистрировали у нормотензивных крыс линии WKY, контрольных крыс линии HSIАН, а также у гипертензивных животных линии HSIАН, которые в течение 60 дней получали ирбесартан в дозе 30 мг/кг массы тела (исходная масса тела 190–210 г). Подтверждено наличие у крыс контрольной группы HSIАН по сравнению с контрольными нормотензивными крысами WKY нарушений активности системы СРПОЛ в плазме крови, ткани печени и, особенно, ткани миокарда, характерных для длительной активации процесса липопероксидации. Применение ирбесартана у гипертензивных крыс вызвало незначительную функциональную активацию системы СРПОЛ в плазме крови, что, вероятно, может быть связано с его способностью связываться с ее белками. В то же время применение препарата не приводило к нарушению активности системы СРПОЛ в ткани печени, вероятно, вследствие того, что для реализации своего фармакологического эффекта ирбесартан не требует метаболической активации при участии гепатоцитов. Применение у крыс HSIАН ирбесартана сопровождалось нормализацией в гомогенате миокарда содержания перекисных продуктов свободнорадикальных реакций и резистентности липидов мембран кардиомиоцитов до уровней, характерных для контрольных нормотензивных крыс WKY, что свидетельствовало о положительном влиянии ирбесартана на активность системы СРПОЛ в сердечной мышце.

*Ключевые слова:* ирбесартан, артериальная гипертензия, свободнорадикальное перекисное окисление липидов

---

---

**A. A. Nahornaya, V. A. Stezhka**

**Irbesartan influence on free radical lipid peroxidation in rats with hereditary stress-induced arterial hypertension**

It has been investigated the activity of free radical lipid peroxidation (FRLP) using the registration method of spontaneous and  $\text{Fe}^{2+}$ -induced chemiluminescence in plasma, myocardial tissue homogenates and liver of rats with hereditary stress induced arterial hypertension (HSIAH). These data have been registered in normotensive rats WKY, control rats HSIAH and the animals HSIAH line receiving irbesartan 30 mg / kg of body within 60 days, (initial body weight 190–210 g). It has been confirmed in the rats of control group HSIAH compared with control normotensive WKY rats FRLP system activity disturbance in plasma, liver tissue, especially myocard tissue, typical for long-term activation of the process of lipid peroxidation. The use of irbesartan in rats HSIAH caused insignificant functional activation of FRLP in the plasma, which probably can be attributed to its binding with proteins ability. At the same time, its application does not lead to disturbance of the FRLP system activity in liver tissue, probably because irbesartan does not require metabolic activation with the hepatocytes participation for realization of pharmacological effect. The use of irbesartan in rats HSIAH accompanied by normalization in myocardial homogenates content peroxidation products of free radical reactions and resistance of membranes lipids to the levels of peroxidation typical for control normotensive rats WKY, that was proved the presence of positive changes in the FRLP system activity in heart muscle.

*Key words: irbesartan, arterial hypertension, free radical lipid peroxidation*

---

*Надійшла: 21.11.2013 р.*

**Контактна особа:** Нагорна Олена Олександрівна, кандидат медичних наук.  
Тел.: + 38 0 44 498 43 01. Електронна пошта: office@alexharm.ua