

УДК 615.243.2.57.089.5.00.5

*Е.Л.Торянік, А.І.Березнякова***ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ  
В СПОНТАННО ГІПЕРТЕНЗИВНИХ САМИЦЬ ЩУРІВ**

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Резюме.** Показано, що гідрохлортіазид як при одноразовому, так і при семиденному введенні викликає схожі з еналаприлом за динамікою, але менш виражене, поступове зниження артеріального тиску. Незалежно від дози гідрохлортіазид і еналаприл суттєво не впливають на частоту серцевих скорочень.

**Ключові слова:** водно-електролітний обмін, SHR-самки щурів, гідрохлортіазид, еналаприл.

**Вступ.** Останнім часом дослідниками вирошено спеціальні трансгенні лінії щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, що є достатньо адекватною моделлю даного захворювання в людей [1, 9]. З цією патологією тварини народжуються, що розширило можливість експериментального вивчення як патогенетичних механізмів розвитку артеріальної гіпертензії так і можливості її фармакокорекції [3, 4, 7, 9, 10, 11].

**Мета дослідження.** Вивчити патогенетичні особливості артеріального тиску в гіпертензивних щурів та перспективи їх корекції гідрохлортіазидом і еналаприлом.

**Матеріал і методи.** Досліди проведені на 24 спонтанно гіпертензивних самиць щурів (SHR) масою тіла 240-300,0 г (розплідник лабораторних тварин "Біомодельсервіс", м.Київ). У період акліматизації після перевезення з розплідника (2 тижні) та протягом експерименту щури знаходилися у віварії при 20-25<sup>0</sup>С, вологості не більш 50 %, природному світловому режимі "день-ніч", у стандартних пластикових клітках, на стандартному харчовому раціоні [1].

В експериментах використані пігулки "Гіпотіазид", які містять 25 мг гідрохлортіазиду ("Хіноін", Угорщина, серія 0627) та пігулки Берліприл, які містять 5 мг еналаприлу малеату ("Берлін Хемі АГ", Німеччина, серія 71002) [4, 7].

Доза 25 мг/кг гідрохлортіазиду (за діючою субстанцією) є мінімально ефективною діуретичною дозою [4, 6, 7]. Доза еналаприлу 5 мг/кг відповідає діапазону добових доз для людини в перерозрахунку на щурів, з урахуванням діапазону його фармакологічно активних доз в експерименті [4, 7].

АТ та ЧСС у щурів реєстрували у хвостовій артерії неінвазивним методом за допомогою реєстратора артеріального тиску BP Recorder ("Ugo Basic", Італія). Попередньо в кожній серії дослідів формували однорідні за рівнем АТ групи. У день дослідів у щурів реєстрували вихідний рівень АТ та відразу після цього за допомогою зонда їм вводили в шлунок препарати.

Ефект препаратів оцінювали за зміненням АТ відносно вихідного рівня, приймаючи його за 100 %. Антигіпертензивний ефект препаратів розраховували як в цілому в кожній експериментальній групі, так і окремо в підгрупах щурів, в яких АТ, під впливом вивчених препаратів, зни-

жується на 5 % і більше відносно вихідного рівня. Це дозволило точніше оцінити їх потенційні антигіпертензивні властивості.

Після введення препаратів АТ і ЧСС у самиць щурів реєстрували через 2, 4, 6, 24 і 27 годин та після 7-денного введення. Вибір вказаних інтервалів часу, ґрунтується на даних літератури щодо динаміки та тривалості антигіпертензивних ефектів препаратів при внутрішньошлунковому введенні [4, 6, 7, 10].

Відразу після реєстрації АТ і ЧСС проводили евтаназію тварин під етамінал-натрієвим наркозом (40 мкг внутрішньоочеревинно).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета статистичного аналізу електронних таблиць Excel. Розраховували середні значення показників [5] та стандартну помилку (Sx). Вірогідність різниць поміж середніми визначали за критерієм t-Ст'юдента та оцінювали на рівні значності не менш 95 % ( $p < 0,05$ ) [8].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вплив еналаприлу на артеріальний тиск та на частоту серцевих скорочень у тварин вивчали, вимірюючи вихідний АТ і ЧСС у всіх дослідних самиць щурів ( $n = 32$ ). Вихідний АТ складав у середньому  $182,0 \pm 2,92$  мм рт.ст., що на 28-34% вище фізіологічних значень цього показника в нормотензивних щурів (120-130 мм рт.ст.). ЧСС у всіх дослідних щурів у середньому складала  $497 \pm 8,9$  уд/хв [9].

Одноразове введення еналаприлу в дозі 0,5 мг/кг викликало у всіх тварин у групі поступове помірне та кількісно різне зниження АТ. Максимальний антигіпертензивний ефект препарату сягає до 6 годин спостереження, коли рівень АТ у середньому по групі знижувався на 13,6% (табл. 1).

До 24 годин спостереження антигіпертензивний ефект еналаприлу зберігався у 60 % тварин, середній рівень АТ самиць щурів у цієї групи залишався вірогідно нижчим вихідного рівня на 8,5 %. Через 27 годин після введення препарату середнє значення АТ у цієї групи щурів поверталося до вихідного рівня.

Гідрохлортіазид також викликав схоже з еналаприлом за динамікою, але декілька менш виразне, поступове зниження АТ протягом перших 6 годин спостереження. Максимальний вірогідний рівень антигіпертензивного ефекту гідрохлортіазиду реєструвався до 6 годин та становив

Таблиця 1

Вплив одноразового внутрішньошлункового введення еналаприлу (5 мг/кг) і гідрохлортiazиду (25 мг/кг) на артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень у спонтанно гіпертензивних щурів ( $\bar{X} \pm S \times$ )

Показники	АТ, мм рт.ст.											
	Вихід		Через 2 год		Через 4 год		Через 6 год		Через 24 год		Через 27 год	
	Абс.	ΔАТ	Абс.	ΔАТ	Абс.	ΔАТ	Абс.	ΔАТ	Абс.	ΔАТ	Абс.	ΔАТ
SHR-саміці щурів + еналаприл	176±5,1	-11,0 (6,2 %)	165±7,1	-11,0 (6,2 %)	165±4,2	-11,0 (6,2 %)	152±1,2*	-24,0 (13,6 %)	161±1,9 <sup>1</sup>	-15,0 (8,5 %)	180±6,5	+4,0 (2,2 %)
SHR-саміці щурів + гідрохлортiazид	172±6,0	-5,0 (2,9 %)	167±4,4	-5,0 (2,9 %)	167±1,7	-5,0 (2,9 %)	157±4,4*	-15,0 (8,7 %)	167±1,8	-5,0 (2,9 %)	167±3,3	-5,0 (2,9 %)
ЧСС, уд/хв												
	Вихід		Через 2 год		Через 4 год		Через 6 год		Через 24 год		Через 27 год	
	Абс.	ΔАТ	Абс.	ΔАТ	Абс.	ΔАТ	Абс.	ΔАТ	Абс.	ΔАТ	Абс.	ΔАТ
SHR-саміці щурів + еналаприл	440±22	+20	460±35	+20	450±38	-10	430±29	-100	432±27	-8	420±33	-20
SHR-саміці щурів + гідрохлортiazид	463±38	+60	523±32	+60	530±21	+67	523±23	+60	473±33	+10	500±17	+37

Примітка. У дужках – ΔАТ відносно вихідного рівня, у %. \* –  $p < 0,05$  відносно вихідного рівня

Таблиця 2

**Динаміка впливу 7-денного внутрішньошлункового уведення еналаприлу (5 мг/кг) і гідрохлортіазиду (25 мг/кг) на артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень у спонтанно гіпертензивних щурів ( $\bar{X} \pm Sx$ )**

Показники Групи	n	АТ, мм рт.ст.			ЧСС, уд/хв	
		Вихід.	7 діб	$\Delta$ АТ	Вихід.	7 діб
SHR-самиці щурів, нелікований контроль	6	183±7,7	183±9,2	-0,83±2,72	513±15	525±16
SHR-самиці щурів + еналаприл	Всього – 6	189±7,7	165±9,1 <sup>***</sup>	-24,2±9,5 <sup>**</sup> (12,8 %)	513±24	493±10
	Чутл. – 4	191±10,3	155±8,4 <sup>*</sup>	-36,25±8,98 <sup>2**</sup> (17,1 %)	-	-
SHR-самиці щурів + гідрохлортіазид	Всього – 6	184±7,7	168±3,1	-15,8±7,2 (8,7 %)	503±11	511±11
	Чутл. – 4	198±9,3	170±5,8	-28,3±10,1 <sup>**</sup> (14,1 %)	-	-

Примітка. n – кількість тварин, використаних при розрахунку середньої величини; \* –  $p < 0,05$  відносно вихідного рівня; \*\* –  $p < 0,05$  відносно нелікованого контролю; \*\*\* –  $p < 0,05$  відносно групи еналаприл; у дужках —  $\Delta$ АТ відносно вихідного рівня, у %

8,7 %. Через 24 години після уведення гідрохлортіазиду тільки в 33 % тварин АТ залишався нижче вихідного на 8,4 %, а середнє значення АТ у самиць щурів цієї групи не відрізнявся від вихідного рівня (табл. 1).

Протягом 27 годин спостереження еналаприл і гідрохлортіазид не чинили суттєвого впливу на ЧСС, рівні якої були схильні до незначних коливань (табл. 1).

Таким чином, еналаприл при одноразовому внутрішньошлунковому уведенні спонтанно гіпертензивним самицям щурів у дозі 5 мг/кг чинив суттєвий антигіпертензивний ефект, максимум якого розвивався через 6 годин та становив 13,6 % (-24,0 мм рт.ст.), а його виразність і тривалість дещо перевищувала антигіпертензивну активність гідрохлортіазиду (8,7 %, або -15,0 мм рт.ст.). Отримані нами результати по відношенню до еналаприлу збігаються з даними літератури [6, 7, 8, 11].

Еналаприл при 7-денному уведенні викликав у 66,7 % самиць щурів зниження АТ більш 5 %. Індивідуальні зниження АТ ( $\Delta$ АТ) у цих тварин, чутливих до терапії еналаприлом, коливався від 20 до 60 мм рт.ст., або 12,1-28,6 %. Середній антигіпертензивний ефект препарату в SHR-самиць щурів становив 17,1 %, тобто був вищим, ніж після одноразового його уведення. При цьому середній рівень АТ у даної групи знижувався вірогідно нижче вихідного рівня (табл. 2).

Дві самиці щурів виявилися резистентними до антигіпертензивної дії еналаприлу (зниження АТ у них було менш 5 %). У зв'язку з цим, при розрахунку в цілому, у групі з 6 щурів середній ефект досліджуваного препарату через 4 години після останнього уведення становив 12,8 % та відбивався в помітній тенденції до зниження середнього рівня АТ відносно вихідного рівня. Ра-

зом із цим, середнє зниження АТ ( $\Delta$ АТ) у групі з 6 щурів вірогідно перевищувало  $\Delta$ АТ у нелікованому контролі (табл. 1).

У групі самиць щурів, яким вводили гідрохлортіазид, на 7-у добу в трьох із шести щурів (50 %) зареєстровані індивідуальні зниження АТ від 10 до 45 мм рт.ст., або на 5,6-28,1 %. Середнє зниження АТ ( $\Delta$ АТ) у цих трьох щурів становило 14,12 %, маючи тенденцію до більш низького рівня, порівняно з дією у чутливих самиць щурів (табл. 1).

Три інші тварини (50 %) у групі були резистентними до дії гідрохлортіазиду (у групі еналаприлу таких тварин було менше – дві з шести, або 33,3 %). У зв'язку з цим, при розрахунку в цілому по групі з шести тварин середнє зниження АТ ( $\Delta$ АТ) через 4 години після останнього уведення становило тільки 8,7 %, не відрізняючись вірогідно від  $\Delta$ АТ у нелікованому контролі (табл. 1). Той факт, що як при одноразовому, так і при 7-денному уведенні гідрохлортіазиду зниження АТ у середньому по групі з шести щурів становило 8,7 %, можливо, свідчило про досягнення максимального його ефекту при використанні дози 25 мг/кг [3, 4, 6, 7].

У групі “еналаприл” на 7-й день уведення у всіх шести самиць щурів АТ знижувався більш ніж на 5%, тобто всі тварини були чутливими до дії еналаприлу. Середній антигіпертензивний ефект препарату становив 19,8 %.

Середній рівень АТ у цей період у цілому по групі “еналаприл” вірогідно нижчий як відносно вихідного контролю, так і відносно груп “гідрохлортіазид” і нелікований контроль, але статистично не відрізнявся від АТ у підгрупі самиць щурів, чутливих до терапії “еналаприл” (табл. 1).

Семиденне уведення гідрохлортіазиду і еналаприлу не чинило впливу на ЧСС (табл. 2). У цілому, препарати, що порівнюються при

7-денному уведенні в чутливих спонтанногіпертензивних самиць щурів можна розташувати в наступній послідовності за величиною зменшення антигіпертензивного ефекту: еналаприл (19,8 %)  $\geq$  гідрохлортіазид (14,1 %).

При аналізі отриманих результатів нами враховувалися наступні фактори та обставини.

По-перше, привертало увагу, що при одноразовому уведенні препаратів у всіх тварин антигіпертензивний ефект як еналаприлу, так і гідрохлортіазиду, був достатньо відчутним, завжди перевищуючи 5 % рівень (6-18 %) [6, 11]. На відміну від цього, при семиденному уведенні частина самиць щурів стали малочутливими до дії еналаприлу і гідрохлортіазиду. Вірогідно, у відношенні цих речовин виявлялася відома закономірність, що самиці щурів більш високочутливі до дії багатьох ксенобіотиків, у тому числі й лікарських засобів [4, 6, 10].

По-друге, у людини антигіпертензивна дія тiazидних діуретиків розвивається через 3-4 дні постійного їх застосування, але для нейтралізації контррегулюючих механізмів у відповідь на індуковане спочатку лікування зниження АТ та отримання стабільного оптимального ефекту взагалі потребує 3-4 тижні. Крім того, вірогідно доведено, що при використанні монотерапії досягнення цільових рівнів АТ, прийнятих Європейським суспільством із лікування гіпертонії і Європейським суспільством кардіологів, можливо лише в 30-50 % хворих [4].

Тому, у сукупності з цими клінічними даними, отримані нами результати про вірогідне зниження рівня АТ під впливом еналаприлу при одноразовому уведенні у всіх тварин і при 7-денному уведенні в 66,7 % чутливих самиць щурів у групі, свідчать, по-перше, про наявність в еналаприлу суттєвого антигіпертензивного ефекту, а по-друге, дозволяють припустити, що для отримання антигіпертензивного ефекту в самиць щурів, резистентних до терапії еналаприлу, необхідно більш тривале його уведення.

Слід також враховувати, що АТ у самиць щурів у 7-добовому експерименті реєстрували через 4 години після останнього уведення препаратів, а не на максимумі їх антигіпертензивної дії, яка при одноразовому уведенні спостерігалася через 6 годин після уведення еналаприлу.

#### Висновки

1. Гідрохлортіазид як при одноразовому, так і при семиденному уведенні викликає схожі з еналаприлом за динамікою, але декілька менш виразне, поступове зниження артеріального тиску.

2. Незалежно від дози гідрохлортіазид і еналаприл суттєво не впливають на частоту серцевих скорочень.

**Перспективи подальших досліджень.** Будуть проведені експерименти по вивченню механізмів комбінованої дії препаратів – адаптивного, потенціуючого, чи антагоністичного ряду.

#### Література

1. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. Методичні рекомендації / Коваленко В.М., Стефанов А.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М. // У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів. Ред. О.В.Стефанов. – К.: МОЗ України, Державний фармакологічний центр, 2001. – С. 74-97.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической диагностике. – Минск: Беларусь, 2002. – Т. 1. – 494 с.
3. Кобалова Ж.Д. Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению / Ж.Д.Кобалова, Ю.В.Котовская. – М., 2007. – 432 с.
4. Компедиум 2005 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. – К.: МОРИОН, 2005. – 1920 с.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. – К.: «МОРИОН», 2000. – 320 с.
6. Марчук Е.Ю. Современные представления об использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения артериальной гипертонии / Е.Ю.Марчук, И.В.Воеводина // РМЖ. – 2005. – Т. 13. – С. 17-22.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства, 15-е изд., перераб. испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна». – 2010. – 1200 с.
8. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н.Сернов, В.В.Гацура. – М., 2000. – С. 318-320.
9. 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.
10. Fukuda S. Age-related in blood pressure, hematological values, concentrations of serum biochemical constituents and weights of organs in the SHR/Izm and WKY/Izm / S.Fukuda, S.Tsuchikura, H.Iida // Exp. Anim. – 2004. – Vol. 53, № 1. – P. 67-72.
11. Soyabean protein hydrolysate the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats / H.Y.Yang, S.H.Yang, S.I.Chen [et al.] // British J. of Nutrition. – 2004. – № 92. – P. 507-512.

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У СПОНТАННО ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ САМОК КРЫС

*Э.Л.Торяник, А.И.Березнякова*

**Резюме.** Показано, что гидрoхлoртиазид как при одноразовом, так и при семидневном введении вызывает сходное с эналаприлом по динамике, но несколько менее выраженное, постепенное снижение артериального давле-

ния. Независимо от дозы гидрохлортиазид и эналаприл существенно не влияет на частоту сердечных сокращений.

**Ключевые слова:** водно-электролитный обмен, SHR-самки крыс, гидрохлортиазид, эналаприл.

**PATHOGENETIC CHARACTERISTICS OF BLOOD PRESSURE IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE FEMALE RATS**

*E.L.Torianik, A.I.Berezniakova*

**Abstract.** It has been demonstrated that hydrochlorothiazide, both with single dosing and a 7-day introduction brings on a gradual abatement of blood pressure, similar with enalapril as far as the dynamics is concerned, but somewhat less marked. Regardless of the dose of hydrochlorothiazide and enalapril do not essentially influence on the heart rate

**Key words:** water-electrolyte metabolism, SHR-female rats, hydrochlorothiazide, enalapril.

National Pharmaceutical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. В.Ф.Мислицький

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 3 (59). – P. 106-110

Надійшла до редакції 11.04.2011 року

© Е.Л.Торянік, А.І.Березнякова, 2011

**Науково-практична конференція  
з міжнародною участю**

**“Актуальні питання ендокринології  
та ендокринної хірургії”**

**17-18 листопада 2011 року  
м. Київ**

Адреса оргкомітету:

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

Кловський узвіз, 13-А

м. Київ, 01021

тел. (044) 564-09-20, тел./факс (044) 560-75-46