

Краткие сообщения

© Коллектив авторов, 2020

УДК 612.146.3:612.146:616.151.4-073.213:599.323.45

Плотников М.Б.¹, Алиев О.И.¹, Сидехменова А.В.¹, Шаманаев А.Ю.¹, Анищенко А.М.^{1,2}

Влияние дигидрохверцетина на артериальное давление и гемореологические параметры крыс SHR в периоды развития и стабильной артериальной гипертензии

¹Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634028, г. Томск, Россия, пр. Ленина, д. 3;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, г. Томск, Россия, ул. Московский тракт, д. 2

Согласно современным представлениям, важную роль в прогрессировании артериальной гипертензии (АГ) играет изменение реологических свойств крови. К настоящему времени опубликованы работы, в которых показано улучшение гемореологических параметров за счет использования различных лекарственных средств при сердечно-сосудистых заболеваниях. **Цель работы** – исследование влияния дигидрохверцетина (ДГК) на артериальное давление (АД) и гемореологические параметры у крыс линии SHR в различные периоды развития АГ.

Методика. Эксперименты проведены на крысах со спонтанной гипертензией (spontaneously hypertensive rats, SHR) двух возрастных групп: период развития АГ (возраст крыс SHR на начало эксперимента 5 нед) и период стабильной АГ (возраст крыс SHR на начало эксперимента 11 нед). ДГК (50 мг/кг) вводили внутривенно в течение 6 нед. Крысы контрольных групп получали эквивалентное количество крахмальной слизи по той же схеме. АД у бодрствующих крыс регистрировали неинвазивным методом (NIBP200A, «Biorac Systems, Inc.», США). Вязкость цельной крови, стабилизированной ЭДТА (в диапазоне скоростей сдвига 15–450 с⁻¹), и плазмы (450 с⁻¹) измеряли на ротационном вискозиметре (LVDV-II+ Pro, CP40, «Brookfield Engineering Labs Inc.») при 36 °С. Гематокрит определяли методом центрифугирования. Агрегацию и деформируемость эритроцитов исследовали на анализаторе «RheoScan-AnD 300» («Rheo Meditech, Inc.»).

Результаты. У крыс SHR после 6-недельного введения ДГК в период развития АГ не наблюдалось значимых различий уровня систолического АД (САД), макро- и микрореологических показателей по сравнению с параметрами в контрольной группе. У крыс SHR со стабильной АГ введение ДГК приводило к снижению САД, ослаблению агрегации эритроцитов с увеличением их индекса элонгации и снижению вязкости крови по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Нарушение гемореологических параметров крови выражено значительно меньше у крыс SHR в начальной стадии формирования АГ. Использование ДГК в период развития АГ не оказывало статистически значимого влияния на АД. В период стабильной АГ гипотензивное действие ДГК связано в том числе с его способностью снижать вязкость крови и улучшать такие микрореологические параметры, как агрегация и деформируемость.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; артериальное давление; гемореологические показатели; дигидрохверцетин; крысы SHR.

Для цитирования: Плотников М.Б., Алиев О.И., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю., Анищенко А.М. Влияние дигидрохверцетина на артериальное давление и гемореологические параметры крыс SHR в периоды развития и стабильной артериальной гипертензии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(3): 126-130.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.126-130

Для корреспонденции: Плотников Марк Борисович, e-mail: mbp2001@mail.ru

Участие авторов: общее руководство, анализ полученных результатов, подготовка текста публикации – Плотников М.Б.; получение экспериментальных данных, анализ полученных результатов, подготовка текста публикации – Алиев О.И., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю., Анищенко А.М.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.07.2019

Принята к печати 24.06.2020

Опубликована 21.08.2020

Plotnikov M.B.¹, Aliev O.I.¹, Sidekhnemova A.V.¹, Shamanaev A.Y.¹, Anishchenko A.M.^{1,2}**Effects of dihydroquercetin on blood pressure and hemorheological parameters in SHR rat during early and stable arterial hypertension**¹E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Prospekt Lenina 3, Tomsk 634028, Russia;²Siberian State Medical University, Moskovsky Trakt Str. 2, Tomsk 634050, Russia

Arterial hypertension (AH) is the most common cardiovascular disease and a risk factor for other vascular diseases and organ damage. According to current concepts, changes in blood rheology play an important role in AH progression. Drugs improving hemorheological parameters have been shown to be beneficial in cardiovascular diseases.

Aim. To study the effect of dihydroquercetin (DHQ) on blood pressure (BP) and hemorheological parameters in spontaneously hypertensive rats (SHR) at different stages of AH.

Methods. Experiments were performed on SHR in the period of AH development (5-week-old SHR at the beginning of experiments) and in the period of stable AH (11-week-old SHR at the beginning of experiments). DHQ (50 mg/kg) was administered intragastrically for 6 weeks. Rats of the control groups received an equal volume of starch mucilage according to the same schedule.

BP was measured with a non-invasive NIBP200A (Biopac Systems, Inc., USA) instrument in conscious rats. Viscosity of K₂EDTA-stabilized whole blood (shear rate range, 15–450 s⁻¹) and plasma (450 s⁻¹) was measured with a rotational viscometer (LVDV-II + Pro, CP40, Brookfield Engineering Labs Inc.) at 36 °C. Hematocrit was determined by centrifugation. Aggregation and deformability of red blood cells was studied with a RheoScan-AnD 300 analyzer (RheoMeditech, Inc.).

Results. After 6 weeks of DHQ administration in the period of AH development, mean blood pressure (MBP) and macro- and microrheological parameters did not significantly differ from the respective values in the control group. In SHR with stable AH, the DHQ treatment resulted in decreased MBP, blood viscosity, and red blood cell aggregation and increased red blood cell elongation index compared to the control group.

Conclusion. Disorders of hemorheological parameters were significantly less pronounced in SHR with early AH. Perhaps for this reason, the DHQ treatment during the development of hypertension did not exert a significant effect on BP. In the period of stable hypertension, hyperviscosity syndrome progressed in SHR. The antihypertensive effect of DHQ in this period, among other things, was associated with a beneficial effect on micro-rheological parameters, including red blood cell aggregation and deformability, which was evident as decreased blood viscosity.

Keywords: arterial hypertension; blood pressure; hemorheological indicators; dihydroquercetin; SHR.

For citation: Plotnikov M.B., Aliev O.I., Sidekhnemova A.V., Shamanaev A.Y., Anishchenko A.M. Effects of dihydroquercetin on blood pressure and hemorheological parameters in SHR rat during early and stable arterial hypertension. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(3) 126-130. (In Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.126-130.

For correspondence: Plotnikov Mark Borisovich, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, e-mail: mbp2001@mail.ru

Contribution: general management, analysis of the results, preparation of the text of the publication -- Plotnikov M.B.; obtaining experimental data, analysis of the results, preparation of the text of the publication -- Aliev O.I., Sidekhnemova A.V., Shamanaev A.Y., Anishchenko A.M. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article -- all co-authors.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Plotnikov M.B., <https://orcid.org/0000-0002-0548-6586>

Aliev O.I., <https://orcid.org/0000-0001-9788-1235>

Sidekhnemova A.V., <https://orcid.org/0000-0003-3171-667X>

Shamanaev A.Y., <https://orcid.org/0000-0003-2348-1444>

Anishchenko A.M., <https://orcid.org/0000-0002-8377-4129>

Received 10.07.2019

Accepted 24.06.2020

Published 21.08.2020

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее частым сердечно-сосудистым заболеванием и одним из факторов риска повреждения органов сосудистого генеза [1]. Согласно современным представлениям, важную роль в прогрессировании АГ играет повышенная вязкость крови. Вязкость крови является одним из определяющих факторов сосудистого сопротивления и может способствовать повышению артериального давления (АД) [2]. К настоящему времени опубликованы данные, в которых показано улучшение гемореологических параметров за счет использования различных лекарственных средств при сердечно-сосудистой патологии [3]. При этом данные об эффективности при АГ средств, обладающих гемореологической активностью, крайне ограничены [4]. Одним из фармакологических средств, обладающих гемореологической активностью, является дигидроквертицин (ДГК), который продемонстрировал высокую эффективность в качестве корректора синдрома повышенной вязкости крови на различных моделях сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Цель работы – исследование влияния дигидрокверцетина на АД и гемореологические параметры у крыс линии SHR в различные периоды АГ.

Методика

Эксперименты выполнены на 40 крысах со спонтанной гипертензией (spontaneously hypertensive rats, SHR) категории SPF, полученных из вивария ИБХ РАН, г. Пущино. В виварии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга животные содержались в неполной барьерной системе при следующих параметрах окружающей среды: температура 20–24 °С, относительная влажность воздуха $50 \pm 20\%$, воздухообмен 12–15 объемов помещения в час, световой режим 12:12 ч. Содержание животных и уход за ними осуществлялись в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Протокол исследования утвержден комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол № 72052014).

В 1-й серии опытов (период развития АГ) возраст крыс SHR на начало эксперимента составлял 5 нед. Во 2-й (период стабильной АГ) в эксперимент включали животных, достигших 17 нед. В первой возрастной категории крысы были разделены на группы Контроль 1 и Опыт 1, во второй – Контроль 2 и Опыт 2. Крысам опытных групп в течение 6 нед ежедневно внутривенно вводили ДГК в дозе 50 мг/кг в 1% крахмаль-

ной слизи. Крысы контрольных групп получали эквивалентное количество крахмальной слизи по той же схеме.

АД у крыс регистрировали с помощью системы неинвазивного измерения давления у ненаркотизированных (бодрствующих) мелких лабораторных животных NIBP200A («Biorac Systems, Inc.», США). Запись и обработка данных производились на компьютере с помощью программы «AcqKnowledge 4.2 for MP150».

Кровь для исследований забирали через катетер из общей сонной артерии у наркотизированных животных (тиопентал натрия, 80 мг/кг). Кровь стабилизировали 2% K_2 ЭДТА в соотношении 20 мкл антикоагулянта на 1 мл крови. Вязкость цельной крови (в диапазоне скоростей сдвига 15–450 s^{-1}) и плазмы (450 s^{-1}) измеряли на ротационном вискозиметре (LVDV-II+ Pro, CP40, «Brookfield Engineering Labs Inc.») при 36 °С. Гематокрит определяли методом центрифугирования в стеклянных капиллярах при 1300 g в течение 20 мин (центрифуга PC-6) и выражали в процентах. Агрегацию и деформируемость эритроцитов исследовали на анализаторе «RheoScan-AnD 300» («Rheo Meditech, Inc.»). Эвтаназию осуществляли в CO_2 камере.

Анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica 8.0». Данные представлены в виде средних значений \pm стандартная ошибка среднего значения. Для оценки статистической значимости различий применяли непараметрические критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни.

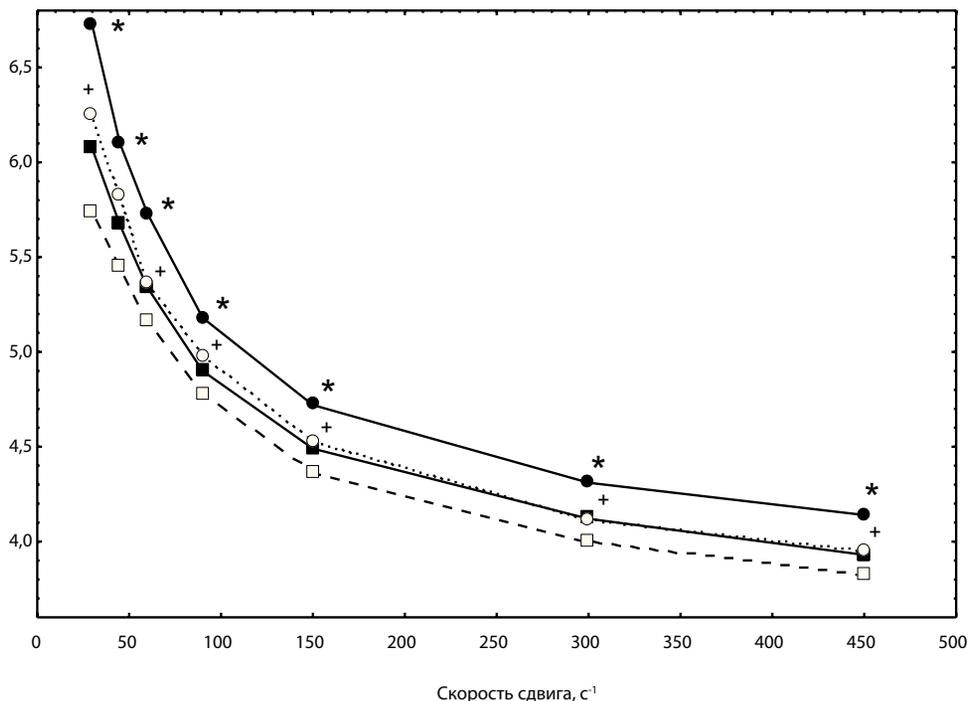
Результаты и обсуждение

Систолическое артериальное давление (САД) у крыс SHR на 11-й неделе жизни (Контроль 1) было статистически значимо ниже (на 16%) по сравнению с показателями САД у 23-недельных животных (Контроль 2, **таблица**). Также с возрастом имело место изменение гемореологических параметров. Так, у животных группы Контроль 2 наблюдались более высокие значения гематокрита (на 2 процентных пункта), вязкости плазмы (на 5%) и агрегации эритроцитов (в 2 раза), а также отмечалось снижение индекса элонгации эритроцитов (на 5% и 3% при напряжениях сдвига 1 и 3 Па соответственно). Ухудшение этих показателей у животных со стабильной АГ отразилось в закономерном повышении вязкости цельной крови на 7–10 % в области низких (30–60 s^{-1}) и на 5% в области высоких (150–450 s^{-1}) скоростей сдвига относительно группы Контроль 1 (**рисунок**). Это соответствует полученным ранее данным [6].

У крыс SHR после 6-недельного курса ДГК в период развития АГ не наблюдалось значимых различий уровня САД, макро- и микрореологических параметров

по сравнению с группой Контроль 1. Снижение вязкости цельной крови также не достигало необходимого уровня статистической значимости. У крыс SHR со стабильной АГ введение ДГК приводило к снижению САД на 18% относительно группы Контроль 2 (см. табл.). У этих животных также наблюдалось ослабление агрегации эритроцитов на 39% и увеличение их индекса элонгации на 5% и 3% при напряжениях сдвига 1 и 3 Па соответственно. Улучшение агрегации и деформируемости эритроцитов у крыс SHR в группе Опыт 2 отразилось в статистически значимом снижении вязкости цельной крови на 6–7% в области низких (30–60 с⁻¹) и на 4–5% в области высоких (150–450 с⁻¹) скоростей сдвига относительно группы Контроль 2 (см. рис.).

Анализ результатов исследования свидетельствует, что ДГК оказывает гипотензивное действие только в период стабильной АГ, значительно ослабляя при этом синдром гипервязкости крови. Ранее было показано, что у



Влияние курсового внутривенного введения дигидрокверцетина на вязкость цельной крови у крыс SHR в период развития АГ (■ – Контроль 1, □ – Опыт 1) и в период стабильной АГ (● – Контроль 2, ○ – Опыт 2). Ось абсцисс: скорость сдвига (с⁻¹); ось ординат: вязкость крови (мПа·с). * – статистически значимые различия по сравнению с группой Контроль 1 (p<0,05); + – значимые различия по сравнению с группой Контроль 2 (p<0,05).

Таблица

Влияние курсового внутривенного введения дигидрокверцетина на САД, макро- и микрореологические параметры у крыс SHR в период развития АГ (Контроль 1 и Опыт 1) и в период стабильной АГ (Контроль 2 и Опыт 2)

Показатель		Контроль 1, n=10	Опыт 1, n=10	Контроль 2, n=10	Опыт 2, n=10
САД		206±6	208±4	244±9	200±8
Гематокрит, %		49±1	50±1	51±1*	49±1
Вязкость плазмы, мПа·с		1,13±0,01	1,12±0,01	1,19±0,01*	1,18±0,01
Полупериод агрегации эритроцитов, с		10,93±0,90	12,05±1,28	5,74±0,19*	7,95±0,47+
Индекс элонгации при различных напряжениях сдвига, усл. ед.	1 Па	0,224±0,003	0,220±0,003	0,212±0,002*	0,223±0,004+
	3 Па	0,374±0,002	0,369±0,002	0,362±0,003*	0,372±0,002+
	7 Па	0,463±0,002	0,461±0,002	0,458±0,003	0,460±0,002

Примечание. * – статистически значимые различия по сравнению с группой Контроль 1 (p<0,05); + – по сравнению с группой Контроль 2 (p<0,05).

крыс SHR в период возрастания АД формируется состояние гипервязкости крови за счет повышения гематокрита [7]. Явление эритроцитоза у крыс SHR подтверждается и в других исследованиях, причем увеличение количества эритроцитов происходит еще до возрастания АД [8]. Объектом воздействия ДГК является микрореологические параметры — агрегация и деформируемость эритроцитов, которые у крыс SHR в период развития АГ существенно не изменяются. Поэтому в период развития АГ ДГК не влиял на вязкость крови и АД.

Заключение

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что нарушение гемореологических параметров крови выражено значимо меньше у крыс SHR с только что сформировавшейся АГ. Возможно, вследствие этого использование ДГК в период развития АГ не оказывало статистически значимого влияния на АД. В период стабильной АГ у крыс SHR наблюдалось прогрессирование синдрома гипервязкости крови. Гипотензивное действие ДГК в данный период, помимо прочего, связано с его положительным влиянием на такие микрореологические параметры, как агрегация и деформируемость эритроцитов, что проявлялось в закономерном снижении вязкости крови.

Литература

(п.п. 1–4; 8 см. References)

5. Плотников М.Б., Тюкавкина Н.А., Плотникова Т.М. *Лекарственные препараты на основе диквертина*. Томск: Изд. Томского ун-та; 2005.
6. Плотников М.Б., Алиев О.И., Колтунов А.А., Маслов М.Ю. Синдром повышенной вязкости крови у крыс линии SHR: ана-

лиз адекватности модели. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1998; 8: 150–1.

7. Алиев О.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю., Чернышева Г.А., Плотников М.Б. Гемореологические показатели у крыс SHR в периоды возрастания и стабильно высокого артериального давления. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61(1): 51–7.

References

1. Wermelt J.A., Schunkert H. Management of arterial hypertension. *Herz*. 2017; 42(5): 515–26.
2. Tripolino C., Gnasso A., Carallo C., Scavelli F.B., Irace C. Hemorheological profiles of subjects with prehypertension. *Hypertens Res*. 2016; 39(7): 519–23.
3. Atochin D.N., Chernysheva G.A., Smolyakova V.I., Osipenko A.N., Logvinov S.V., Zhdankina A.A. et al. Neuroprotective effects of p-tyrosol after the global cerebral ischemia in rats. *Phytomedicine*. 2016; 23(7): 784–92.
4. Baskurt O.K., Hardeman M.R., Rampling M., Meiselman H.J. eds. *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*. Amsterdam (The Netherlands): IOS; 2007.
5. Plotnikov M.B., Tyukavkina N.A., Plotnikova T.M. *Medicinal preparations based on dicvertin. [Leкарственные препараты на основе диквертина]*. Tomsk: Izd. Tomskogo universiteta; 2005. (in Russian)
6. Plotnikov M.B., Aliev O.I., Koltunov A.A., Maslov M.Yu. Increased blood viscosity syndrome in SHR rats: analysis of the model adequacy. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1998; 8: 150–1. (in Russian)
7. Aliev O.I., Anishchenko A.M., Sidekhmenova A.V., Shamanaev A.Yu., Chernysheva G.A., Plotnikov M.B. Hemorheological indices in SHR rats during periods of increasing and consistently high blood pressure. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2017; 61(1): 51–7. (in Russian)
8. Bruschi G., Minari M., Bruschi M. E., Tacinelli L., Milani B., Cavatorta A. et al. Similarities of essential and spontaneous hypertension. Volume and number of blood cells. *Hypertension*. 1986; 8(11): 983–9.

Сведения об авторах:

Плотников Марк Борисович, доктор биол. наук, проф., зав. лаб. фармакологии кровообращения НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, e-mail: mbp2001@mail.ru;

Алиев Олег Ибрагимович, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. фармакологии кровообращения НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, e-mail: oal67@yandex.ru;

Сидехменова Анастасия Витальевна, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. фармакологии кровообращения НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, e-mail: sidehmenova@yandex.ru;

Шаманаев Александр Юрьевич, канд. биол. наук, мл. науч. сотр. лаб. фармакологии кровообращения НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, e-mail: shamanaev7@mail.ru;

Анищенко Анна Марковна, доктор мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. фармакологии кровообращения НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, e-mail: nuska-80@mail.ru