

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Міністерство охорони здоров'я України
Державна установа
“Інститут фармакології та токсикології НАМН України”

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Довгань Роман Степанович

Гриф

Примірник №

УДК: 616.02-008.331.1:57.084]-085.225.2-085.272

ДИСЕРТАЦІЯ

**Експериментальне обґрунтування сумісного застосування антигіпертензивних
та метаболічних препаратів за умов артеріальної гіпертензії**

14.03.05 –фармакологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Роман Степанович Довгань

Науковий консультант Чекман Іван Сергійович член-кореспондент НАН та НАМН
України, доктор мед. наук, професор

Київ – 2017

АНОТАЦІЯ

Довгань Р.С. Експериментальне обґрунтування сумісного застосування антигіпертензивних та метаболічних препаратів за умов артеріальної гіпертензії. – Рукопис

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». – Київ, 2017.

Незважаючи на досягнення з розробки нових методів та схем лікування артеріальної гіпертензії, пошук більш досконалої та своєчасної діагностики артеріальної гіпертензії, розробки й удосконалення первинної і вторинної профілактики серцево-судинних хвороб мають велике соціальне та практичне значення в кардіології. Відомо, що артеріальна гіпертензія супроводжується структурними змінами міокарда з гіпертрофією міоцитів, мітохондрій, периваскулярним фіброзом коронарних артерій та значними метаболічними порушеннями.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії впроваджені препарати для лікування артеріальної гіпертензії (діуретики, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту), які застосовують як у монотерапії, так і в комбінаціях не нормалізує виникаючі під впливом артеріального тиску метаболічні і морфологічні зміни в життєво важливих органах, передусім у міокарді, що ускладнює та погіршує прогноз хвороби.

У зв'язку з цим у дисертації був запропонований альтернативний підхід до лікування артеріальної гіпертензії, а саме, включення до складу фармакотерапії метаболічних і метаболітотропних засобів з метою корекції дисфункції обміну речовин і морфологічної структури кардіоміоцитів, які можна вважати мішенями вторинних змін серцево-судинної системи, мітохондрій, які мають ключову роль як у підтримці життєвої функції клітин, так і її руйнації під впливом порушених енергетичних процесів або активізації продукції вільних радикалів, жирних кислот.

Незважаючи на відомі впливи антигіпертензивних препаратів на артеріальний тиск і показники метаболізму міокарда за цієї патології, відсутня інформація щодо дії засобів першої лінії (небівололу, ніфедипіну, периндоприлу та індапаміду) на артеріальний тиск експериментальних тварин, осмотичну резистентність еритроцитів, жирнокислотний склад ліпідів та ультраструктуру органів - мішеней у порівняльному аспекті.

На кафедрі фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця проведені дослідження щодо визначення впливу синтетичних і природних метаболічних препаратів (ангіоліну, елгацину, тіотриазоліну, кверцетину та інших) на функцію та метаболізм серцево-судинної системи з метою оптимізації лікування артеріальної гіпертензії. Проте відсутня інформація про властивість цих метаболічних засобів (ангіолін, елгацин) впливати на антигіпертензивну ефективність небівололу, ніфедипіну, периндоприлу та індапаміду, а також на обмін речовин та ультраструктуру міокарда.

Метою роботи є встановлення провідних факторів і закономірностей у лікувальній дії метаболічних лікарських засобів ангіоліну й елгацину та антигіпертензивних препаратів індапаміду, небівололу, ніфедипіну, периндоприлу при монотерапії і сумісному застосуванні у щурів з артеріальною гіпертензією.

В основу роботи покладено зміни артеріального тиску, осмотичної резистентності мембран еритроцитів, вміст жирних кислот, біохімічні, електронно-мікроскопічні, морфометричні показники кардіоміоцитів у щурів із спадковою індукованою стресом артеріальною гіпертензією лінії (ISIAH). Артеріальна гіпертензія у щурів є експериментальною моделлю, що за патогенетичними механізмами найбільш відповідає артеріальній гіпертензії у людей.

Для реалізації поставленої мети у дисертації проведено дослідження на 310 щурах з артеріальною гіпертензією та 40 нормотензивних щурах. Залежно від препаратів або їх комбінацій при застосуванні у щурів з гіпертензією було сформовано 18 груп експериментальних тварин. Систолічний артеріальний тиск вимірювали методом плетизмографії. Осмотичну резистентність еритроцитів визначали за методом Дейсі. Вивчення якісного та кількісного жирнокислотного

складу ліпідів тканин міокарда, печінки, нирок та плазми крові експериментальних щурів проведено методом газорідинної хроматографії. Ідентифіковано 9 інформативних жирних кислот. Для електронно-мікроскопічних досліджень матеріалом слугував міокард лівого шлуночка серця та правого передсердя.

Квантово-фармакологічні молекулярні структури небівололу, індапаміду, ніфедипину периндоприлу, ангіоліну та елгацину досліджували за енергією сольватації, вільною енергією у водному розчині з урахуванням ефектів сольватації-десольватації, енергією молекулярних орбіталей, значення дипольного моменту були встановлені за допомогою теорії функціоналу густини з використанням гібридного функціоналу B3LYP 642 у неемпіричному базисі 6-31G (d,p) з поляризаційними функціями та сольватаційної моделі IEF PCM програмного пакету GAMESS.

У щурів з артеріальною гіпертензією артеріальний тиск на 40 % вищий у порівнянні з нормотензивними щурами, осмотична резистентність еритроцитів знижена у 3 рази. Кількість арахідонової кислоти у міокарді збільшена на 40%, у печінці - 30%, у плазмі крові - 30%. Сума насичених жирних кислот зменшується у нирках та печінці - 25%. Об'ємна щільність міофібрил у міокарді щурів з артеріальною гіпертензією у порівнянні з нормотензивними щурами знизилась на 25%, довжина саркомера - 30%, площа зрізу мітохондрій збільшилась на 86% а кількісна щільність їх зменшилась на 31%. Зменшуються кількісні показники передсердних гранул в кардіоміоцитах правого передсердя у щурів з артеріальною гіпертензією у порівнянні з нормотензивними щурами на 2,7 рази. Підвищується вміст маркерів окисної модифікації мітохондріальних білків кетофенілгідразонів у 2,2 рази, альдегідфенілгідразонів у 2,5 рази. Збільшений ступінь відкриття мітохондріальних пор в ізольованих мітохондріях тканини головного мозку щурів з артеріальною гіпертензією у 2,1 рази.

Досліджувані антигіпертензивні засоби змінюють в органах-мішенях кількість насичених жирних кислот. Небіволлол призводить до їх надлишкового перерозподілу в міокарді, що на 23 % більше, ніж у нормотензивних щурів, і зменшує вміст ненасичених жирних кислот (на 12 % більше, ніж у

нормотензивних щурів). Основним субстратом для таких перетворень є пальмітинова жирна кислота. Тому зменшення її кількості у контрольних щурів з артеріальною гіпертензією корелює зі змінами АТФ. У мітохондріальній фракції міокарда гіпертензивних щурів міститься $1,401 \pm 0,058$ мкмоль/г АТФ на 1 г тканини проти $2,369 \pm 0,118$ мкмоль/г у нормотензивних щурів. Це співставимо зі збільшенням ступеня відкриття мітохондріальних пор в ізольованих мітохондріях міокарда щурів з гіпертензією.

Сумісне застосування метаболічних і антигіпертензивних препаратів не підсилює антигіпертензивних ефектів але останні при сумісному застосуванні з метаболічними лікарськими засобами збільшують середню довжину саркомерів лівого шлуночка до 33%, відновлюють об'ємну щільність міофібрил у щурів, зменшують площу зрізу мітохондрій на 85%, збільшують кількісну щільність мітохондрій кардіоміоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією; небіволол з елгацином на 40%, збільшується у 2,3 рази кількість гранул передсердного натрійуретичного пептиду в правому передсерді.

Серед досліджуваних антигіпертензивних препаратів при монотерапії найбільш ефективним є периндоприл: окрім безпосереднього гіпотензивного впливу він опосередковано покращує стан міокарда попереджає дистрофічні зміни в лівому шлуночку - відновлює об'ємну щільність міофібрил, площу, кількісну та об'ємну щільність мітохондрій кардіоміоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією.

Небіволол подібно периндоприлу, знижуючи підвищений у щурів з АГ артеріальний тиск, позитивно впливає на ультраструктуру міокарда як лівого шлуночка, так і правого передсердя, але суттєво не змінює об'ємну щільності міофібрил та перерозподіл жирних кислот, що обґрунтовує сумісне застосування його з метаболічними засобами ангіоліном або елгацином. При комбінованому застосуванні небівололу з елгацином внаслідок гальмування утворення активних форм кисню, зменшення інтенсивності окиснення ліпідів відновлюються показники жирних кислот та об'ємна щільність міофібрил міокарда.

За умов артеріальної гіпертензії у щурів небіволол, ніфедипін чи індапамід комбінації з метаболічними препаратами елгацином або ангіоліном достовірно значимо нормалізують стан мітохондріальних мембран, вміст жирних кислот впливають на процеси злиття та поділу мітохондрій, тим самим відновлюючи ендотеліальну та мітохондріальну функцію. Крім цього ангіолін регулює утворення NO в ендотелії кардіальних судин.

Отже, у роботі шляхом експериментального дослідження щурів з артеріальною гіпертензією вивчено окремі патологічні ланки артеріальної гіпертензії і теоретично-експериментально обґрунтована оптимізація її фармакотерапії приєднанням метаболічних засобів. У роботі наведені раніше не встановлені наукові положення та обґрунтовані результати вивчення комбінованої фармакотерапії артеріальної гіпертензії на основі визначення сумісних фармакодинамічних ефектів антигіпертензивних і метаболічних препаратів, оскільки у практичній діяльності лікарі під час вибору засобів для лікування артеріальної гіпертензії мало враховують структурні, енергетичні, метаболічні зміни органів-мішеней.

У роботі вперше визначено, науково обґрунтовано та описано зміни вмісту жирних кислот органів-мішеней у щурів з артеріальною гіпертензією - міокарда, головного мозку, нирок і крові, морфометричних та електронно-мікроскопічних показників кардіоміоцитів, міофібрил, саркомерів, мітохондрій, кількість гранул передсердного натрійуретичного пептиду до та після сумісного застосування антигіпертензивних препаратів (небіволол, периндоприл, ніфедипін та індапамід) з метаболічними лікарськими засобами (ангіолін, елгацин).

Вперше встановлені квантово-фармакологічні властивості небівололу, периндоприлу, ніфедипіну, індапаміду, ангіоліну та елгацину, що обґрунтовує особливості їх первинних фармакологічних (фармакокінетичних і фармакодинамічних) реакції. Установлено, що молекула небівололу поліфункціональна за своєю хімічною структурою, атом азоту у ній відповідає за зв'язування з бета-рецептором. Значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп у молекулі периндоприлу свідчать про

можливість взаємодіяти з полярними та неполярними складовими біомембран. У молекулі індапаміду найбільший надлишок електронної густини має атом азоту сульфаніламідної групи. Проведені розрахунки дозволили встановити, що електронодонорними центрами в молекулі ніфедипіну є метильні групи, а електроноакцепторними – карбоксильні та нітрогрупа фенільного кільця. Місцями протонування у молекулі індапаміду є атоми кисню карбоксильних груп і нітрогрупи та атом азоту дигідропіридинового кільця.

Результати проведених досліджень експериментально обґрунтовують доцільність та перспективність нового напрямку комбінованого впливу на біохімічні та структурні зміни в органах-мішенях шляхом сумісного застосування антигіпертензивних препаратів (небіволлол, периндоприл, ніфедипін та індапамід) з метаболічними лікарськими засобами (ангіолін та елгацин). Відновлення структурних компонентів кардіоміоцитів особливо мітохондрій, саркомерів, нормалізація вмісту жирних кислот, збільшення кількості передсердних гранул, АТФ обґрунтовує, що додаткове застосування метаболічних засобів (ангіолін, елгацин) із вираженим антиоксидантним і опосередкованим слабким гіпотензивним впливом зумовлює сильніше виражені фармакодинамічні ефекти антигіпертензивних препаратів (небіволлол, периндоприл, індапамід, ніфедипін) у порівнянні з монотерапією. Сумісне застосування антигіпертензивних та метаболічних засобів сприятиме нормалізації патогенетичних механізмів артеріальної гіпертензії, створюватиме гіпотензивний, енергетичний і метаболічний ефект та буде здійснювати захисну дію за умов патологічного стану. Одночасне зниження артеріального тиску і зменшення патологічних метаболічних змін дозволить істотно знизити ризик розвитку ішемічної хвороби серця, аритмій, серцевої недостатності при артеріальній гіпертензії.

Ключові слова: небіволлол, периндоприл, ніфедипін, індапамід, ангіолін, елгацин, жирні кислоти, міокард, мітохондрії, гранули натрійуретичного пептиду.

ABSTRACT

R.S. Dovgan. Experimental justification of the concomitant use of antihypertensive and metabolic drugs in the treatment of arterial hypertension. - Manuscript.

Dissertation for the Degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.03.05 - pharmacology. - State Institution "Institute Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2017.

Despite the achievements in the development of new methods and ways of treating arterial hypertension, further research of advanced and swift hypertension diagnostic tools, as well as development and improvement of primary and secondary prevention mechanisms of cardiovascular disease, is of great social and practical importance in cardiology. It is known that hypertension leads to changes in myocardial structure – hypertrophy of myocytes, mitochondria, perivascular fibrosis of coronary arteries and significant metabolic disorders.

In line with the recommendations of the European Society of Hypertension, the drugs for treatment of hypertension (diuretics, beta-blockers, calcium channel antagonists, angiotensin receptor blockers, and inhibitors of angiotensin-converting enzyme) are advised to be used as mono– and combination therapy. Prescription of these antihypertensive drugs and their combinations does not fully normalize negative metabolic and morphological changes in vital organs, first of all – in the myocardium, which complicates and worsens the prognosis of the disease.

Therefore, an alternative way of treatment of arterial hypertension was proposed – a concomitant use of pharmacotherapy with metabolic and metabolitotropic drugs to correct impairment of metabolism and morphological structure of cardiomyocytes that is considered as the main pathological secondary changes in the cardiovascular system. Mitochondria also play a key role in the maintenance of vital functions of the cell, as well as in its destruction. Interruption in energetic processes, activation of reactivexygen species, as well as changes in content of fatty acids can lead to the development of functional and morphological changes in cells.

Despite of the data present concerning antihypertensive drugs and their influence on blood pressure and indicators of myocardial metabolism in this pathology, there is no data on the effects of the first-line drugs (nebivolol, nifedipine, perindopril, and indapamide) on blood pressure in rats, osmotic resistance of erythrocytes, fatty acid composition of lipids and the ultrastructure of target organs in a comparative aspect.

Department of Pharmacology of BNMU studies the influence of synthetic and natural metabolic drugs (angiolin, elgacin, thiotriazoline, quercetin, and others) on the functioning and metabolism of cardiovascular system in order to optimize the treatment of hypertension. However, there is no information available regarding the influence of these metabolic drugs (angiolin, elgacin) to on antihypertensive efficacy of nebivolol, nifedipine, perindopril, and indapamide, as well as on metabolites and ultrastructure of the myocardium.

The main objective of this work nas to investigate changes in blood pressure, osmotic resistance of membranes of erythrocytes, the content of fatty acids, biochemical, electron microscopic, morphometric indexes in rats with hereditary stress-induced arterial hypertension of the line (ISIAH). Arterial hypertension in rats is an experimental model of pathology that is most suitable for studying of hypertension in humans.

To accomplish this goal, a study on 310 rats with arterial hypertension and 40 normotensive rats was conducted. Depending on the drugs or their combinations used for treatment of rats with arterial hypertension, 18 experimental groups of animals were formed. Systolic blood pressure was measured by plethysmography. Osmotic resistance of erythrocytes was measured by the Daisy method. Analysis of qualitative and quantitative fatty acid composition of lipids in myocardium, liver, kidneys and blood plasma of experimental rats was carried out by gas-liquid chromatography. Nine most informative fatty acids were identified. The materials for electron microscopy research were obtained from left ventricle and right atrium.

Quantum-pharmacological molecular structures of nebivolol, indapamide, nifedipine, perindopril, angiolin, and were obtained with the focus on the following indicators: solvation energy, free energy in aqueous solution, molecular energy of orbitals, and the values of the dipole moment. Idicators were measured according no the

theory of functional density with the hybrid functional B3LYP 642 on the non-empirical basis 6-31G (d, p) with polarization functions and solvation model of IEF PCM software GAMESS.

In rats with arterial hypertension blood pressure was increased by 40% compared to normotensive rats, with the decrease of osmotic resistance of erythrocytes by 300%. The level of plasma palmitic acid was decreased by 35%. The level of arachidonic acid was increased by 40% in myocardium, by 30% in the liver and by 30% in plasma. The levels of saturated fatty acids were decreased by 25% in kidneys and liver. The volume of myofibrils in myocardium of rats with arterial hypertension was decreased by 25%, in comparison with normotensive rats the length of the sarcomere – by 30%, the area of mitochondria was increased by 86%, and the density of mitochondria was decreased by 31%. The decrease of quantity of atrial granules in cardiomyocytes of the right atrium in rats with arterial hypertension was 2.7 times bigger compared normotensive rats. The content of the markers of oxidative modification of mitochondria ketophenylhydrazones proteins were increased 2.2 times, aldehydophenylhydrazones – 2.5 times. The opening of the mitochondrial pores in mitochondria of brain tissue of rats with arterial hypertension was increased 2.1 times.

Antihypertensive agents changed amounts of saturated fatty acids in target organs. The user of nebivolol has led to excess redistribution of fatty acids in myocardium, which was 23% more than in normotensive rats, and decrease of the number of fatty acids (12% more than in normotensive rats). The main substance for such transformations was palmitic fatty acid. Decreased levels of fatty acids in control rats with hypertension correlated with changes in ATP. Mitochondrial fraction of myocardium of rats with hypertension contained 1.401 ± 0.058 μmol of ATP per gram of tissue, compared with 2.369 ± 0.118 μmol in normotensive rats. This is in line with the results of increase in the degree of opening of mitochondrial pores in isolated myocardial mitochondria of rats with hypertension.

The combined use of antihypertensive and metabolic drugs does not enhance antihypertensive effect, compared to monotherapy with antihypertensive drugs. The use of antihypertensive drugs with metabolic medicines results in an increase of average

length of sarcomeres by 33%, while the density of myofibrils in rats with arterial hypertension treated with is restored. The area of mitochondria is reduced by 85%. The density of mitochondria of cardiomyocytes in rats with arterial hypertension, nebivolol with elgacin was increased by 40%. The number of pellets of atrial natriuretic peptide in the right atrium of hypertensive rats increased by 230%.

According to results of clinical studies, the strongest antihypertensive effect was detected in monotherapy with perindopril. In addition to direct hypotensive effect, the condition of myocardium was indirectly improved by preventing dystrophic changes in the left ventricle. In monotherapy perindopril was showed better results than the other antihypertensive drugs, concerning the density of myofibrils, area, quantitative and volumetric density of mitochondria of cardiomyocytes in rats, with no need of combined use with metabolic drugs.

Nebivolol, similarly to perindopril, decreased blood pressure in rats with hypertension and had positive effects on the ultrastructure of myocardial left ventricle and right atrium. But indices of volumetric density of myofibrils and redistribution of fatty acids were normalized to lesser extent less than in comparison with a combination of nebivolol and metabolites, which justifies the combination use with angiotensin or elgacin. With combined use of nebivolol and elgacin, due to inhibition of reactive oxygen species formation, an intensity of lipid oxidation, fatty acid indicators and the volume density of myocardial myofibrils in rats with hypertension were decreased.

In arterial hypertension concomitant use of nebivolol, nifedipine or indapamide with metabolic drugs, elgacin or angiotensin is significantly different in comparison with antihypertensive drugs monotherapy. Elgacin, normalizes the structure of mitochondrial membranes and fatty acid content, neutralizes reactive oxygen species, affects the processes of fusion and division of mitochondria, thereby restoring endothelial and mitochondrial function, which occurs in co-administration with antihypertensive drugs. Angiotensin, in turn is able to regulate the formation of NO.

Consequently, in the current work, which based on experimental research in rats with arterial hypertension, certain pathological links in hypertension have been studied, and an optimization of arterial hypertension pharmacotherapy with the use of metabolic

drugs was experimentally justified. Previous studies didn't identify scientific hypothesis and substantiate results in studying the combined pharmacotherapy for arterial hypertension with antihypertensive and metabolic drugs in rats with arterial hypertension. That would have helped solve a scientific and practical problem of pharmacotherapy of arterial hypertension, which was perceived only from the point of view, which did not take into consideration structural, energetic, metabolic changes in target organs with the use of antihypertensive drugs.

The current study for the first time identified and described changes composition in fatty acid of target organs in rats with arterial hypertension such as myocardium, brain, kidneys, blood as well as, morphometric and electron microscopic indices of cardiomyocytes, myofibrils, sarcomeres, mitochondria, granules natriuretic peptide, in the case of concomitant use of antihypertensive drugs nebivolol, perindopril, nifedipine and indapamide with metabolic medications angiotensin, elgasin. This is also the first study to describe quantum-pharmacological properties of nebivolol, perindopril, nifedipine, indapamide, angiotensin and elgasin, with characterizing the features of their primary pharmacological reaction. It was identified that nebivolol molecule was polyfunctional, the nitrogen atom in it was responsible for binding to beta-receptor. Properties of the dipole and diversity of functional groups in perindopril suggested its ability to interact with polar and nonpolar components of biomembranes. In the molecule of indapamide, sulfonamide nitrogen atom had the largest surplus of electron density. The calculations allowed to prove that electron donor centers in the molecule of nifedipine were methyl groups, and electron acceptors – carboxyl groups, nitro group of phenyl radicals. Oxygen atoms of carboxyl groups and nitro groups, as well as a nitrogen atom of a dihydropyridine ring were places of protonation in the studied molecules.

The results of the carried out research experimentally substantiate relevancy and potential for new directions of joint impact on biochemical and structural changes in target organs in rats with hypertension through the concomitant use of antihypertensive drugs nebivolol, perindopril, nifedipine, and indapamide with metabolic medicines angiotensin and elgasin. Restoration of structural components of cardiomyocytes especially mitochondria, sarcomeres, and the normalization of the content of fatty acids, an increase

in the number of atrial granules and ATP proved that the additional use of metabolic agents (angiolin, elgacin) with antioxidant and low hypotensive effect caused in a more effective combination therapy of arterial hypertension with antihypertensive drugs (nebivolol, perindopril, indapamide, nifedipine) compared to monotherapy.

Concomitant use of antihypertensive and metabolic drugs contributes significantly in to the allevation of arterial hypertension and specifically demonstrate hypotensive, energetic and metabolic effects and protective action in the pathology. Strategy of lowering blood pressure and reducing metabolic changes at the same time allows to reduce the risk of coronary heart disease, arrhythmias, and myocardium infarction significantly in patients with arterial hypertension.

Key words: nebivolol, perindopril, nifedipine, indapamide, angiolin, elgacin, fatty acids, myocardium, mitochondria, granules natriuretic peptide.

Список публікацій здобувача

1. Довгань Р.С. Вплив індапаміду на проникливість мембран еритроцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, Л.І. Антоненко, І.С. Чекман // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 6(25). – С. 27–29. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).
2. Довгань Р.С. Вивчення антигіпертензивного впливу амлодипіну, бісопрололу, елгацину та їх комбінацій у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / А.М. Пузиренко, Н.О. Горчакова, І.С. Чекман [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2011. – Т 18, № 1. – С. 76–78. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).
3. Довгань Р.С. Сучасні клініко-фармакологічні аспекти застосування блокаторів кальцієвих каналів в медичній практиці / А.М. Пузиренко, Н.О. Горчакова, І.С. Чекман [та ін.] // Укр. наук. молодіжний журнал – 2012. – № 3. – С. 30 – 34. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).
4. Довгань Р.С. Зміни артеріального тиску при застосуванні індапаміду у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Фармакологія та лікарська токсикологія – 2012. – № 4 (29). – С. 80 – 82.
5. Довгань Р.С. Ультраструктура міокарда лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією за умов застосування небівололу / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2013. – Вип. 4. – Т.1 (104). – С. 263 – 268.
6. Довгань Р.С. Вплив периндоприлу на ультраструктуру передсердних кардіоміоцитів серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, І.С. Чекман, С.М. Чухрай, [та ін.] // Фармацевтичний журнал – 2013. – № 6. – С. 93–101. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

7. Довгань Р.С. Порівняльний аналіз змін жирних кислот в органах та крові щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2013. – Вип. 2. – Т.2 (101). – С. 97 – 103.
8. Довгань Р.С. Ультраструктура лівого шлуночка серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією у разі застосування периндоприлу / Р.С. Довгань // Фармацевтичний журнал – 2014. – № 1. – С. 93 – 102.
9. Довгань Р.С. Особливості впливу елгацину на ультраструктуру міокарда лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – Вип. 1 (106). – С. 236 – 241.
10. Довгань Р.С. Вплив небівололу на ультраструктуру передсердя щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – Вип. 2. – Т.3 (109). – С. 260 – 264.
11. Довгань Р.С. Вплив небівололу на процеси перекисного окиснення ліпідів у плазмі крові та міокарді щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, В. А. Стежка, І. С. Чекман // Фармацевтичний журнал – 2014. – № 3. – С. 88–94. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).
12. Dovgan R.S. Changes mitochondrial function brain in rats with hypertension and in applying metabolite drugs / R.S. Dovgan, I.S. Chekman // Modern science – moderni veda – 2014. – № 3. – С. 9–16. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).
13. Довгань Р.С. Зміни вмісту жирних кислот в міокарді та плазмі крові щурів з артеріальною гіпертензією при застосуванні антигіпертензивних засобів / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – Вип. 3. – Т.2 (111). – С. 130–134.
14. Довгань Р.С. Вплив ніфедипіну при сумісному застосуванні з кверцетином на жирнокислотний спектр ліпідів кардіоміоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – Вип. 4. – Т.1 (113). – С. 94 – 97.

15. Довгань Р.С. Ультраструктурні зміни міокарда щурів з артеріальною гіпертензією при комбінованому застосуванні небівололу і периндоприлу з елгацином / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – Вип. 4. 4.– Т.2 (114). – С. 224–230.

16. Довгань Р.С. Вплив периндоприлу на проникливість мембран еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, Л.І. Антоненко, І.С. Чекман // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – Вип. 4.– Т.3(115) – С. 122–125. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

17. Dovgan R.S. Morphological changes of hypertension rat myocardium at antihypertensive and metabolic pharmacocorrection / R.S. Dovgan, I.S. Chekman // Modern science – moderni veda – 2015. – № 2. – С. 168–173. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).

18. Довгань Р.С. Вплив периндоприлу на артеріальний тиск та систему вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів в міокарді щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, Н.О. Горчакова // Вісник проблем біології та медицини – 2015. – № 2.– Т.1 (118). – С. 127–132. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).

19. Довгань Р.С. Небіволол: квантово-хімічні властивості / О.О. Казакова, Р.С. Довгань, М.І. Загородній [та ін.] // Доповіді Національної академії наук України – 2015. – № 12. – С. 76–82. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

20. Довгань Р.С. Структурно-функціональні зміни міокарда гіпертензивних щурів при застосуванні індапаміду та елаговой кислоти / Р.С. Довгань, І.С. Чекман // «Лікувальна справа. Врачебное дело» – 2015. – № 3–4. – С. 145–150. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

21. Довгань Р.С. Зміни метаболізму в міокарді щурів з артеріальною гіпертензією/ Р.С. Довгань, М.І. Загородний. // Лікувальна справа. Врачебное дело – 2015. - №7-8 – С. 149-155. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).

22. Довгань Р.С. Ніфедипін: квантово-фармакологічні властивості / Р.С. Довгань, О.О. Казакова, М.І. Загородний // Вісник проблем біології та медицини – 2015. – Вип. 3.– Т.2 (123) – С. 127–132. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

23. Dovgan R.S. Effect of indapamide and elgacin emulcifying processes in the mitochondria of cardiomyocytes in rats with hypertension / R.S. Dovgan, I.S. Chekman // Modern science – moderni veda – 2015. – № 3. – С. 128–133. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).

24. Довгань Р.С. Обмін жирних кислот, як об'єкт впливу антигіпертензивних та метаболічних препаратів / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2015. – Вип. 3.– Т.1 (122). – С. 18–23.

25. Довгань Р.С. Енергетичний та метаболічний обмін в антигіпертензивній терапії артеріальної гіпертензії / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2015. – № 2.– Т.4 (121). – С. 127–132.

26. Довгань Р.С. Периндоприл – квантово-фармакологічні властивості / Р.С. Довгань, О.О. Казакова, М.І. Загородний // «Лікувальна справа. Врачебное дело»– 2016. – № 7–8. – С. 134–139. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

27. Довгань Р.С. Вплив ніфедипіну на зміни жирнокислотного спектру ліпідів міокарда при сумісному застосуванні з ангіоліном та елгацином у щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, Т.С. Брюзгіна, М.І. Загородний // Вісник проблем біології та медицини – 2017. – № 2 (136) – С. 115–119. (Дисертантом

проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

28. Довгань Р.С. Новий оригінальний метаболітотропний ендотеліопротектор “ангіолін”: квантово — хімічні параметри та особливості фармакологічної дії / І.С. Чекман, О.О. Казакова, І.А. Мазур [та ін.] // Доповіді Національної академії наук України – 2017. – № 8. – С. 86–93. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

29. Довгань Р.С. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів / М.І. Загородній, Р.С. Довгань, О.О. Нагорна [та ін.] // Монографія, – К.: Задруга, 2014. – 280 с. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

30. Деклараційний патент на корисну модель UA 75395 ПМК⁷ (2006.01) G 01 N33/68. Спосіб оцінки використання антигіпертензивних препаратів при артеріальній гіпертензії / Довгань Р.С. Горчакова Н.О. Брюзгіна Т.С. – 201207072 заявл. 12.06.2012; опубл. 26.11.2012, Бюл. № 7.

31. Деклараційний патент на корисну модель UA 95996 ПМК⁵¹ (2015.01) A61K 36/00. Спосіб оцінки ефективності лікування артеріальної гіпертензії / Довгань Р.С.- и 201408944 заявл. 08.08.2014; опубл. 12.01.2015, Бюл. № 1.

32. Деклараційний патент на корисну модель UA 96031 ПМК⁵¹ (2015.01) A61K 36/00. Спосіб визначення впливу периндоприлу на ультраструктуру лівого шлуночка міокарда щурів з артеріальною гіпертензією / Довгань Р.С. - и 201409095 заявл. 13.08.2014; опубл. 12.01.2015, Бюл. № 1.

33. Деклараційний патент на корисну модель UA 95997 ПМК⁵¹ (2015.01) A61K 36/00. Спосіб оцінки ефективності небівололу при лікуванні міокарда лівого шлуночка серця щурів з артеріальною гіпертензією / Довгань Р.С. - и 201408946 заявл. 08.08.2014; опубл. 12.01.2015, Бюл. № 1.

34. Деклараційний патент на корисну модель UA 96263 ПМК⁵¹ (2015.01) A61K 36/00. Спосіб визначення впливу периндоприлу на ультраструктуру передсердних

кардіоміоцитів міокарда щурів з артеріальною гіпертензією / Довгань Р.С. - и 201408940 заявл. 08.08.2014; опубл. 12.01.2015, Бюл. № 1.

35. Довгань Р.С. Покращення енергетичних процесів в міокарді при експериментальній артеріальній гіпертензії за умов сумісного застосування антигіпертензивних препаратів індапаміду та небівололу з метаболічним засобом елгацин / І.С. Чекман., Р.С. Довгань // Інформаційний лист. – К., – 2016. – №107. – 4с.

36. Довгань Р.С. Метаболітотропні препарати: квантово-хімічні та фармакологічні аспекти Наукові дослідження-теорія та експеримент / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова А.С. Свінціцький [та ін.] // Матеріали шостої міжнародної науково-практичної конференції 17-19 травня Полтава – 2010. – С. 75–76.

37. Довгань Р.С. Взаємозв'язок жирно-кислотного складу та структури міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // XIII Конгрес СФУЛТ, 01-03 жовтня 2010 р., м. Львів. – С. 602–603.

38. Довгань Р.С. Вплив індапаміду на рівень артеріального тиску у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / А.В. Головчак, Р.С. Довгань / Матеріали міжнародної науково-практичної конференції до всесвітнього дня здоров'я. // Укр. наук. молодіжний журнал – 2011. – № 2. – С. 265.

39. Довгань Р.С. Визначення антигіпертензивного впливу амлодипіну, бісопрололу, елгацину та їх комбінації у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.. / А.М. Пузиренко, Н.О. Горчакова, І.С. Чекман, [та ін.] // Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансері за ція, профілактика та лікування Матеріали регіональної науково-практичної конференції Івано-Франківськ – 2011. – С. 23.

40. Довгань Р.С. Ефективність індапаміду при сумісному застосуванні з елгацином на рівень артеріального тиску у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Мат. наукового форуму, присвяченого 170-річчю кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 25-26 травня 2011 р., м. Київ. – С. 47.

41. Довгань Р.С. Вплив індапаміду на проникливість мембран еритроцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань Л.І. Антоненко // Мат. наукового форуму, присвяченому 170-річчю кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 25-26 травня 2011 р., м. Київ. – С. 46.

42. Довгань Р.С. Специфічна активність похідних дигідропіридину в експерименті на щурах зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, Н.О. Горчакова // XI з'їзд ВУЛТ, Харків – 2011. – С. 281.

43. Довгань Р.С. Ефективність ніфедипіну на нормалізацію жирнокислотного спектру ліпідів кардіоміоцитів при сумісному застосуванні з кверцетином у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, Т.С. Брюзгіна // Український науковий молодіжний журнал – 2012. – № 1. – С. 274–275.

44. Довгань Р.С. Морфометрический анализ трансэндотелиального переноса веществ в кровеносных капиллярах миокарда крыс с артериальной гипертензией / С.Н. Чухрай, Л.В. Натрус, Ю.Б. Чайковский, [и др.] // Адаптация развивающегося организма: материалы XIII Международной научной школы-конференции 9-13 июня – Казань: Вестфалика, 2016. – 121–123.

ЗМІСТ

	стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1. ФАРМАКОТЕРАПІЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ І РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	33
1.1. Гіпертрофія міокарда як складова артеріальної гіпертензії і ризик-фактор її ускладнень та вплив на міокард антигіпертензивних засобів	38
1.2. Ендотеліальна дисфункція за умов артеріальної гіпертензії	45
1.3. Метаболічні препарати в терапії артеріальної гіпертензії	58
1.4. Значення квантово-фармакологічних досліджень препаратів для вивчення фармакологічних ефектів і порівняльний аналіз антигіпертензивних і метаболічних засобів з точки зору їх хімічної структури	64
1.5. Експериментальні моделі артеріальної гіпертензії	69
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	76
2.1. Методи дослідження	76
РОЗДІЛ 3. ВПЛИВ СУМІСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НЕБІВОЛОЛУ З МЕТАБОЛІЧНИМИ З ПРЕПАРАТАМИ (АНГІОЛІН, ЕЛГОЦИН) НА ПЕРЕБІГ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЩУРІВ	83
3.1. Вплив небіволулу і його поєднання з ангіоліном, елгацином на артеріальний тиск і осмотичні властивості мембран еритроцитів	83
3.2. Вплив небіволулу в поєднанні з метаболічними засобами на вміст жирних кислот у внутрішніх органах нормотензивних та гіпертензивних щурів.	87
3.3. Особливості ультраструктури міокарда щурів з артеріальною гіпертензією під впливом небіволулу й метаболічних засобів	95
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ	120

ПЕРИНДОПРИЛУ І МЕТАБОЛІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПЕРЕБІГ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЩУРІВ

4.1. Зміни артеріального тиску й осмотичних властивостей мембран еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією під впливом периндоприлу, поєднаного з досліджуваними метаболічними препаратами 120

4.2. Вплив периндоприлу та його комбінації з метаболічними препаратами на вміст жирних кислот в міокарді щурів з артеріальною гіпертензією 123

4.3. Вплив периндоприлу в поєднанні з метаболічними препаратами на ультраструктуру міокарда лівого шлуночка у щурів з артеріальною гіпертензією 126

РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ НІФЕДИПІНУ ТА ЙОГО ПОЄДНАННЯ З МЕТАБОЛІЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ПЕРЕБІГ АГ У ЩУРІВ 145

5.1. Вплив ніфедипіну та поєднаної терапії метаболічних засобів на артеріальний тиск і осмотичні властивості мембран еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією. 145

5.2. Вміст жирних кислот в міокарді щурів з артеріальною гіпертензією під впливом поєднаного застосування ніфедипіну й метаболічних засобів 147

5.3. Вплив ніфедипіну й метаболічних засобів на ультраструктуру міокарда лівого шлуночка у щурів з артеріальною гіпертензією 150

РОЗДІЛ 6. ВПЛИВ ІНДАПАМІДУ ТА ДОСЛІДЖУВАНИХ ЗАСОБІВ У ЇХ ПОЄДНАННІ НА ПЕРЕБІГ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЩУРІВ 167

6.1. Вплив індапаміду в поєднанні з досліджуваними метаболічними засобами на артеріальний тиск і осмотичні властивості мембран еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією 167

6.2. Вміст жирних кислот в органах та плазмі крові у щурів з

артеріальною гіпертензією під впливом індапаміду та його поєднання з метаболічними засобами 170

6.3. Вплив індапаміду та досліджуваних метаболічних засобів в їх поєднанні на ультраструктуру міокарда лівого шлуночка й енергетичні процеси в мітохондріях кардіоміоцитів щурів з артеріальною гіпертензією. 172

РОЗДІЛ 7. ВПЛИВ СТРУКТУРИ МОЛЕКУЛ	
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ ЗАСОБІВ НА	189
ФАРМАКОДИНАМІЧНІ ЕФЕКТИ (КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГІЧІ	
ДОСЛІДЖЕННЯ)	
ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	228
ВИСНОВКИ	266
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	270

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
АДФ – аденозиндифосфат
АК – антагоністи кальцію
АМФ – аденозинмонофосфат
АП – антигіпертензивні препарати
АТ – артеріальний тиск
АТФ – аденозинтрифосфат
АФГ – альдегідфенілгідрозон
АФК – активна форма кисню
БАБ – бета-адреноблокатор
ВЗМО – вища зайнята молекулярна орбіта
ВРПОЛ – вільнорадикальне перекисне окиснення ліпідів
ГЛШ – гіпертрофія міокарда лівого шлуночка
ЕД – ендотеліальна дисфункція
ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація
ЕЗ – енергетичний заряд
ЕК – ендотеліальні клітини
ЕП – енергетичний потенціал
ЖК – жирні кислоти
ІАПФ – ангіотензинперетворюючий фермент
ІФ – індекс фосфорилування
ІХС – ішемічна хвороба серця
КФГ – кетофенілгідрозони
ЛДГ – лактатдегідрогеназа
ЛП – ліпопротеїди
МДГ – малатдегідрогеназа
МП – мітохондріальна пора
МСМ – молекули середньої маси
НВМО – нижча вакантна молекулярна орбіта

НЖК – насичені жирні кислоти

ННЖК – ненасичені жирні кислоти

ОРЕ – осмотична резистентність еритроцитів

ПНУП – передсердний натрійуретичний пептид

РНК – рибонуклеїнова кислота

САГ – спонтанна артеріальна гіпертензія

СДГ – сукцинатдегідрогеназа

СІСАГ – спадкова індукована стресом артеріальна гіпертензія

ССС – серцево-судинна система

СХЛ – спонтанна хемілюмінесценція

ТГ – тригліцерид

ТДК – термодинамічний контроль дихання

УПЕР – убаїн-подібні ендogenous речовини

ФС – флавоноїдні сполуки

ФН – флавоноїд

цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат

ц. α – гл. ф. ДГ – цитоплазматична α -гліцерофосфат дегідрогеназа

QSAR – хімічна активність речовин різного походження

WKY – normotensive Wistar-Kyoto rats

ВСТУП

Актуальність теми. Серед патологічних станів серцево-судинної системи артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найпоширеніших причин смертності працездатного населення та основним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, порушення мозкового кровообігу, хвороб периферичних артерій, ниркової недостатності і фібриляції передсердь [В.М. Коваленко, 2015].

Незважаючи на досягнення з розробки нових методів і схем лікування АГ, пошук більш досконалих методів своєчасної діагностики АГ, удосконалення первинної та вторинної профілактики серцево-судинних хвороб має велике соціальне та практичне значення. Відомо, що АГ супроводжується гіпертрофією міокарда внаслідок змін ультраструктури кардіоміоцитів, виникнення пошкоджень мітохондрій, периваскулярного фіброзу коронарних артерій і значних метаболічних порушень серцевого м'яза та судин [В.А. Визир, 2012]. Етіологія та патогенез АГ вивчені недостатньо. В останні роки вчені світу розробляють моделі на тваринах, серед яких важливе місце займає індукована стресом артеріальна гіпертензія патогенез якої наближається до патогенезу людини [В.Ф. Сагач, 2005; В.Г. Шевчук, 2007; І.С. Чекман, 2012].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії впроваджені препарати для лікування АГ (діуретики, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту) доцільно застосовувати як у моно-, так і в комбінованій терапії [І.Г. Купновицька, 2009; Е.Н. Амосова, 2013]. Призначення зазначених антигіпертензивних препаратів (АП) і їхніх комбінацій повністю не нормалізує негативні метаболічні і морфологічні зміни в життєво важливих органах, передусім у міокарді, що ускладнює та погіршує прогноз хвороби [Ю.М. Сіренко, 2009; Є.П. Свіщенко, 2010].

Сьогодні комбінована терапія АГ передбачає поєднання препаратів першої та другої ліній із різним механізмом дії на патогенетичні мішені з метою синергії або потенціювання їхніх специфічних ефектів [J. Špinar, 2015]. Водночас комбінації

застосовують на теоретичній основі, що може передбачати два або три АП, які повністю не нормалізують метаболічні та ультраструктурні зміни кардіоміоцитів [I.A. Latfullin, 2010; M.N. Mamedov, 2012]. Окрім того, однією з ланок патогенезу АГ є розвиток ендотеліальної дисфункції, тобто порушення балансу між основними функціями ендотелію – вазодилатацією і вазоконстрикцією, що є одним із предикторів високого ризику серцево-судинної патології, на який антигіпертензивні препарати першої лінії мають незначний опосередкований вплив [N. Narin, 2014]. Разом з тим ендотеліальна дисфункція, що насамперед пов'язана з порушенням синтезу оксиду азоту, спричинює інші метаболічні зміни міокарда, а саме активацію вільнорадикального окиснення ліпідів, зміни співвідношення жирних кислот, простагландинів, цитокінів, адгезивних молекул, порушення в системі гемостазу, що можуть призвести до супутніх патофізіологічних змін судинної стінки та міокарда [Y. Nishijima, 2014; J.A. de Miranda, 2015]. У зв'язку з цим був запропонований альтернативний підхід до лікування артеріальної гіпертензії, а саме введення до складу фармакотерапії метаболічних і метаболітотропних засобів з метою корекції дисфункції обміну речовин і морфологічної структури кардіоміоцитів, які можна вважати мішенями вторинних змін серцево-судинної системи [P. Ferdinandy, 2014].

Незважаючи на дані щодо впливу антигіпертензивних препаратів на артеріальний тиск і показники метаболізму міокарда за цієї патології, відсутні результати щодо дії препаратів першої лінії (небівололу, ніфедипіну, периндоприлу та індапаміду) на артеріальний тиск щурів, перекисне окиснення ліпідів, осмотичну резистентність еритроцитів, жирнокислотний склад ліпідів та ультраструктуру органів-мішеней у порівняльному аспекті.

На кафедрі фармакології НМУ проводяться дослідження щодо визначення впливу синтетичних і природних метаболічних препаратів (ангіоліну, елгацину) на функцію та метаболізм серцево-судинної системи з метою оптимізації лікування АГ [I.C. Чекман, 2009; Н.О. Горчакова, 2010; О.О. Нагорна, 2013; А.М. Пузиренко, 2013]. Проте відсутня інформація про властивість цих метаболічних засобів впливати на антигіпертензивну ефективність небівололу, ніфедипіну,

периндоприлу та індапаміду, а також на обмін речовин та ультраструктуру міокарда. Отримані дані щодо розв'язання цих питань можуть сприяти підвищенню ефективності фармакотерапії АГ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі фармакології НМУ імені О.О. Богомольця, є фрагментом науково-дослідних робіт «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів», № держ. реєстрації 0111 U 009417 та «Обґрунтування ефективності метаболічних препаратів при сумісному застосуванні з антигіпертензивними лікарськими засобами» № держ. реєстрації 0115 U 004158. Дисертант є співвиконавцем обох зазначених тем.

Мета дослідження: встановлення провідних факторів і закономірностей у лікувальній дії метаболічних лікарських засобів (ангіолін, елгацин) та антигіпертензивних препаратів (індапамід, небіволол, ніфедипін, периндоприл), окремо і при сумісному застосуванні антигіпертензивних та метаболічних засобів у щурів з артеріальною гіпертензією

Завдання дослідження:

1. Дослідити вплив небівололу, ніфедипіну, периндоприлу, індапаміду та їх в сумісному застосуванні з метаболічними препаратами ангіоліном, елгацином на артеріальний тиск у щурів з АГ.
2. Визначити дію небівололу, ніфедипіну, периндоприлу, індапаміду та їх при сумісному застосуванні з метаболічними препаратами ангіоліном, елгацином на осмотичні властивості мембран еритроцитів у щурів з АГ.
3. Встановити вплив небівололу, ніфедипіну, периндоприлу, індапаміду та їх в сумісному застосуванні з метаболічними досліджуваними засобами на жирнокислотний склад ліпідів міокарда у щурів з АГ
4. Вивчити вплив небівололу, ніфедипіну, периндоприлу, індапаміду та їх в сумісному застосуванні з метаболічними препаратами – ангіоліном і елгацином на ультраструктуру та морфометрію міокарда щурів з АГ.

5. Провести порівняльну оцінку квантово-фармакологічних властивостей молекул небівололу, ніфедипіну, периндоприлу, індапаміду, ангіоліну, елгацину та визначити значимість їх структури для зв'язку з рецепторами та мембранами.

6. Обґрунтувати нові підходи до застосування антигіпертензивних препаратів спільно з метаболічними засобами.

Об'єкт дослідження. Спадкова індукована стресом артеріальна гіпертензія.

Предмет дослідження. Морфологічні, фізіологічні та біохімічні зміни в міокарді, нирках, печінці, головному мозку щурів з артеріальною гіпертензією до та після застосування досліджуваних препаратів (небіволол, периндоприл, ніфедипін, індапамід, ангіолін, елгацин). Квантово-хімічні показники молекул небівололу, периндоприлу, ніфедипіну, індапаміду.

Методи дослідження. Фізіологічні (вимірювання артеріального тиску, осмотична резистентність еритроцитів). Біохімічні (кількість жирних кислот). Морфометричні, квантово-хімічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше на основі проведених комплексних досліджень сформовані системні уявлення про зміни метаболізму, структурних, морфологічних показників у міокарді, головному мозку, печінці, нирках та крові щурів з артеріальною гіпертензією. Установлено, що зменшується кількість гранул у кардіоміоцитах правого передсердя щурів з артеріальною гіпертензією порівняно з нормотензивними щурами, підвищується вміст маркерів окисної модифікації мітохондріальних білків кетонфенілгідразонів та альдегідфенілгідразонів, збільшується ступінь відкриття мітохондріальної пори в ізольованих мітохондріях тканини головного мозку та міокарда щурів з артеріальною гіпертензією.

Уперше встановлено, що периндоприл ефективніше, ніж ніфедипін й індапамід, відновлює об'ємну щільність міофібрил, структуру каналців саркоплазматичної сітки, площу, кількісну та об'ємну щільність мітохондрій кардіоміоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією. Периндоприл, небіволол та індапамід, на відміну від ніфедипіну, збільшують кількість гранул передсердного

натрійуретичного пептиду у правому передсерді щурів з артеріальною гіпертензією.

Уперше на щурах з артеріальною гіпертензією встановлено, що сумісне застосування небівололу з метаболічними лікарськими засобами відновлює жирно-кислотний склад міокарда до контрольних величин. Небіволол у поєднанні з елгацином збільшує довжину саркомерів, зменшуючи перескорочення міофібрил у лівому шлуночку істотніше, ніж інші комбінації препаратів. Периндоприл та індапамід у взаємодії з елгацином відновлюють показники осмотичної резистентності еритроцитів, ніфедипін з ангіоліном нормалізує показники розподілу мітохондрій за площею у кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночка порівняно з монотерапією. Індапамід при застосуванні сумісно з елгацином покращує енергетичні запаси в міокарді: збільшує кількість АТФ, аденілових нуклеотидів, енергетичний потенціал та індекс фосфорилування у щурів з АГ.

Уперше визначені квантово-хімічні властивості молекули небівололу, яка є поліфункціональною за хімічною структурою: атом азоту відповідає за зв'язування молекули з бета-рецептором, що характеризує особливість первинної фармакологічної реакції. Значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп у периндоприлу свідчать про можливість взаємодії з полярними та неполярними складовими біомембран. У молекулі індапаміду найбільший надлишок електронної густини має атом азоту сульфаміламідної групи. Проведені розрахунки дали змогу встановити, що електронодонорними центрами в молекулі ніфедипіну є метильні групи, а електроноакцепторними – карбоксильні групи та нітрогрупа фенільного кільця.

Уперше здійснено теоретичне та експериментальне обґрунтування доцільності поєднаних введень ангіоліну й елгацину в комплексному лікуванні артеріальної гіпертензії за умов сумісного застосування з індапамідом, небівололом, ніфедипіном, периндоприлом.

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведених досліджень експериментально обґрунтовують доцільність і перспективність застосування нового напрямку фармакотерапії АГ – комбінованого впливу на

біохімічні та структурні зміни в органах-мішенях шляхом сумісного застосування антигіпертензивних препаратів небівололу, периндоприлу, ніфедипіну та індапаміду разом із метаболічними лікарськими засобами – ангіоліном та елгацином в клініці. Відновлення структурних компонентів кардіоміоцитів, особливо мітохондрій, саркомерів, нормалізація вмісту жирних кислот, підвищення кількості передсердних гранул, АТФ засвідчує, що додаткове застосування метаболічних засобів (ангіолін, елгацин) із вираженим антиоксидантним і опосередкованим слабким гіпотензивним впливом посилює фармакодинамічні ефекти антигіпертензивних препаратів (небіволол, периндоприл, індапамід, ніфедипін) порівняно з монотерапією в плані впливу на структурні та функціональні зміни міокарда. Сумісне застосування антигіпертензивних і метаболічних засобів сприяє зменшенню проявів патогенетичних механізмів артеріальної гіпертензії, а саме здійснює вибіркового гіпотензивний, енергетичний і метаболічний ефект та реалізує захисну дію за умов патологічного стану.

Стратегія одночасного зниження артеріального тиску та зменшення вираженості метаболічних змін в органах-мішенях дасть змогу істотно зменшити ризик розвитку ускладнень артеріальної гіпертензії.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно провів літературний і патентно-інформаційний пошук щодо формування основних світових пріоритетів в рамках мети дисертаційної роботи. Мета і завдання роботи сформульовані разом із науковим консультантом професором І.С. Чекманом. Автор самостійно проводив формування груп тварин, постановку всіх серій експериментальних досліджень. Самостійно здійснив аналіз, статистичну обробку даних та оформлення роботи. Участь співавторів публікацій полягала в консультативній допомозі та технічному процесі. Дисертантом не запозичені результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на засіданні кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, а також на міжнародних і регіональних науково-практичних конференціях, симпозіумах і з'їздах: шостій міжнародній науково-практичній конференції (м. Полтава, 17-19 травня 2010 р.); XIII Конгресі

СФУЛТ (м. Львів, 01-03 жовтня 2010 р.); Науково-практичних конференціях «Актуальні проблеми морфології, присвяченій 70-річчю заслуженого діяча науки та техніки України професора Я.І. Федонюка» (м. Тернопіль, 16-17 квітня 2010 р.); «Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування» (м. Івано-Франківськ, 2011 р.); науковому форумі, присвяченому 170-річчю кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ, 25-26 травня 2011 р.); на науково-практичній конференції до всесвітнього дня здоров'я (м. Київ, 2011 р.); на XI з'їзді ВУЛТ (м. Львів, 28-30 вересня 2012 р.); XIII Международной научной школе-конференции (Казань, 9-13 июня, 2016 г.)

Публікації. За темою дисертації опубліковано 44 роботи, з них 28 статей у фахових виданнях, 1 монографія, з них 6 статей в журналах, які входять у міжнародні наукометричні бази, отримано 5 патентів на корисну модель, 9 робіт опубліковані в збірниках матеріалів конференцій, інформаційний лист.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 328 сторінках машинописного тексту. Робота складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, обговорення та списку використаних джерел, з них 175 кирилицею і 385 латиницею. Дисертація ілюстрована 47 таблицями і 72 рисунками.

РОЗДІЛ 1.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ І РЕМОДЕЛЮВАННЯ
СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Основними медико-соціальними проблемами для населення є зростання захворюваності та поширеності хвороб серцево-судинної системи (ССС): артеріальної гіпертензії (АГ), атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда. Спричинена цими захворюваннями інвалідизація населення, значна смертність, особливо людей працездатного віку, погіршення якості життя призводить до зменшення його тривалості [6, 91, 148, 216, 331].

Серцево-судинні захворювання, незважаючи на досягнення сучасної фармакотерапії, залишаються основною причиною ранньої смерті у Європі та інших регіонах світу [4, 366]. Поширеність АГ постійно зростає в усьому світі. На захворюваність цією хворобою припадає понад 25% дорослого населення в розвинених країнах, в тому числі і США [320, 466]. АГ є загрозливим фактором розвитку ризику різних ускладнень як зі сторони ССС, так інших органів. Ризик виникнення серцево-судинних захворювань, їх загострення і смертність безпосередньо залежать від рівня АТ. З підвищенням АТ збільшується кількість ускладнень за умов даної патології [149].

У 2009 році в Україні на хвороби ССС страждало близько 24,3 млн. осіб (понад 53% населення) із них працездатного населення 9,3 млн. пацієнтів. Приблизно третина всього дорослого населення світу страждає від підвищення артеріального тиску. Найпоширенішою хворобою в Україні є АГ, якою хворіють 11,7 населення. За останні п'ять років серед дорослого населення України поширеність ХСК зросла на 1,9 млн (5,1%) осіб, а АГ на 9,4%. Хвороба вражає переважно осіб працездатного та похилого віку. За даними епідеміологічних, клінічних та експериментальних досліджень підвищений АТ є одним із провідних факторів ризику серцево-судинних захворювань. Тому можна стверджувати, що АГ є неінфекційною епідемією, яка у ХХ ст. охопила країни всієї планети, посідає

перше місце за внеском у смертність від серцево-судинних захворювань та суттєво впливає на розвиток інших ускладнень [11, 89, 126].

Проведенні багатоцентрові, рандомізовані, з подвійним сліпим контролем дослідження чітко показали безпосередній зв'язок між АГ та ішемічною хворобою серця, інфарктом міокарда, інсультом, застійною серцевою недостатністю і захворюваннями периферійних судин [241, 249, 281].

Контроль за рівнем АГ у хворих з АГ має важливе прогностичне значення і вимагає не тільки від лікаря, але від хворого постійно контролювати цей важливий показник стану пацієнта [147, 187, 310].

Тому пониження артеріального тиску шляхом призначення антигіпертензивних препаратів та дотримання запропонованих режимів лікування значно зменшує серцево-судинну захворюваність та смертність населення. Успішне лікування АГ знижує ризик інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС) та прояви застійної серцевої недостатності [17, 92, 461].

Основна мета лікування хворих на артеріальну гіпертензію полягає в максимальному зниженні ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і смерті від них. Лікування артеріальної гіпертонії дозволяє запобігти розвитку мозкових інсультів та ускладнень ІХС, а також покращує клінічні прояви серцевої і ниркової недостатності. Після оцінки серцево-судинного ризику розробляється індивідуальна тактика медикаментозної терапії [304].

Для лікування АГ застосовують такі основні групи антигіпертензивних препаратів першої лінії: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, блокатори рецепторів ангіотензину II, діуретики [14, 10, 85, 29, 37, 150, 144, 490].

Більшість пацієнтів з артеріальною гіпертонією потребують застосування двох або більше антигіпертензивних препаратів для досягнення бажаного рівня АТ [148, 367, 461, 523].

Довготривалі клінічні спостереження показали, що в найбільш працездатному віці існує досить високий ризик розвитку ускладнень АГ [45, 52, 83].

Серед молодих людей поширеність АГ нижча ніж у людей похилого віку, однак чим раніше захворювання розвивається, тим більший його вплив на скорочення тривалості життя. Найгірший прогноз спостерігається в осіб з високим рівнем артеріального тиску. Навіть невелике зростання АТ суттєво підвищує ризик розвитку ускладнень в органах-мішенях: міокарді, нирках, головному мозку, підшлунковій залозі [2, 151, 473]. Усе це послужило підставою для створення Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні [89, 90, 120]. Згідно даних епідеміологічних досліджень в Україні у 2008 році у 30,8% дорослого населення діагностується АГ [126, 64, 87, 142].

Формування артеріальної гіпертензії тісно пов'язане з прогресуючим ремоделюванням серця і судин, розвитком гіпертрофії міокарда, збільшенням розміру та маси кардіоміоцитів, виникненням ендотеліальної дисфункції судинної стінки, а також прискореним розвитком системного атеросклерозу. При артеріальній гіпертензії виникають дистрофічні зміни в кардіоміоцитах і гладеньких м'язах судин, що приводить до порушення морфологічної структури та функції як серцевого м'язу, так і судин. Антигіпертензивні препарати понижують артеріальний тиск, але не завжди попереджають негативні зміни в міокарді і судинах [70, 103, 113, 152, 264, 266]. За останні роки в медичну практику впроваджені нові медикаменти для лікування артеріальної гіпертензії [16, 88, 104, 116, 117, 290]. Згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з гіпертензії 2007 року та доповнень у 2009 роках усі 5 класів препаратів (діуретики, бета-блокатори, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів та блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) доцільно застосовувати як у моно- так і комбінованій терапії АГ [3, 368, 369, 371].

За останні роки кардіологи світу почали розвивати концепцію серцево-судинного континууму, який обумовлює загальність патофізіологічних механізмів розвитку захворювань серця і судин від різних зовнішніх та внутрішніх факторів ризику, сприяючи виникненню гострих і хронічних ускладнень при цій патології. Одним із головних механізмів розвитку серцево-судинного континуума є активація

ренін-ангіотензин-альдостеринової системи (РААС) при АГ. РААС знаходиться в плазмі крові (біля 10%), викликаючи термінові ефекти і 90 % в інших тканинах, сприяючи виникненню тривалих ефектів, в тому числі незворотних змін в органах. Ангіотензин II відіграє головну роль у негативному впливові на серце і судини, сприяючи звуженню судин, підвищенню артеріального тиску, розвитку гіпертрофії міокарду, дилатації серцевого м'яза, атеросклерозу, гломерулосклерозу. У судинах також відбуваються зміни: пошкодження клітин ендотелію, порушення його цілісності, виникає гіпертрофія гладеньких клітин судин, підвищенням в них вмісту колагену. Уже на ранніх етапах серцево-судинного континууму виникає гіпертрофія міокарда лівого шлуночка як незалежний фактор ризику серцево-судинних захворювань та підвищення смертності від даної патології. При ГЛШ також виникають: порушення коронарного кровообігу й ендотеліальної дисфункції, виникає серцева недостатність, аритмії, негативні зміни в обміні речовин у серцевому м'язі [233, 395].

Пригнічення функції РААС шляхом застосування блокаторів ангіотензинових рецепторів ірбесартану та термісартану, блокатора бета-адренорецепторів – атенололу та альфа-, бета-адреноблокатора карведилолу знижує АТ, сприяє регресу ГЛШ, покращує функцію міокарду, якість життя пацієнтів, зменшує смертність та виникнення інших ускладнень зі сторони серцево-судинної системи. Більш виражений клініко-фармакологічний ефект проявляли ірбесартан, термісартан та карведилол [276, 474].

Кардіологами світу, а також України розроблені рекомендації по лікуванню артеріальної гіпертензії [3, 4]. Застосування цих рекомендацій дозволяє понизити артеріальний тиск у хворих, що значно покращує прогноз, зменшує ризик виникнення інсульту, інфаркту міокарда, серцево-судинну смертність, покращує якість життя. В даний час можливе використання двох стратегій зниження артеріального тиску: моно- і комбінована терапія. Монотерапія базується на пошуку оптимального препарату; перехід на комбіновану терапію доцільний у разі недосягнення бажаного ефекту [3].

На сьогоднішній день комбінована терапія обмежується лише застосуванням декількох специфічних антигіпертензивних засобів, метою якої є посилення ефекту за рахунок різноспрямованої дії препаратів на патогенетичні мішені. До найбільш раціональних комбінацій відносять:

Інгібітори АПФ + діуретик; БРА + діуретик; Інгібітори АПФ + антагоністи кальцію; БРА + антагоністи кальцію; Антагоністи кальцію + β -адреноблокатори; Антагоністи кальцію + діуретик; В-адреноблокатори + діуретик; В-адреноблокатори + α -адреноблокатори.

У комбінації β -адреноблокаторів з діуретиками позитивно зарекомендували себе небіволол та індапамід, проте є обмеження їх використання у хворих з метаболічним синдромом і цукровим діабетом [4, 339, 520].

Крім того, ефективність та фармакологічні характеристики комбінацій селективних антигіпертонічних препаратів залишаються до кінця не вивченими, а їх комбінації поєднуються, як правило, на теоретичній основі. І це має клінічне підтвердження, а саме досягнення цільового рівня артеріального тиску тільки за допомогою трьох і більше препаратів [350, 365].

Але монотерапія або комбінована фармакотерапія не повністю попереджує патологічні зміни в міокарді, судинах, нирках та інших органах, які виникають при артеріальній гіпертензії. Це важлива науково-практична проблема для кардіологів світу.

Важливим напрямом фармакотерапії артеріальної гіпертензії є зменшення негативних змін в міокарді та судинах, що мають місце при даній хворобі. Це дозволить підвищити ефективність антигіпертензивної терапії, а також зменшити кількість побічних ускладнень фармакотерапії артеріальної гіпертензії [67, 538].

Враховуючи вищезазначене, розробка раціональної фармакотерапії артеріальної гіпертензії є надзвичайно важливою кардіологічною проблемою в усьому світі. В багатьох країнах світу інтенсивно розробляються сучасні методи діагностики, профілактики та лікування даної хвороби.

1.1. Гіпертрофія міокарда як складова артеріальної гіпертензії і ризик-фактор її ускладнень та вплив на міокард антигіпертензивних засобів

Гіпертрофія міокарда – головний чинник АГ, що часто веде до серцевої недостатності та втрати здатності серця до скорочення, пов'язаних з глибинними порушеннями в міжклітинній передачі кальцію. Дослідження останніх років були зосереджені на визначенні молекулярних механізмів, що регулюють гіпертрофію кардіоміоцитів, а також встановлення наявності зв'язку між порушенням передачі кальцію і прогресуючою серцевою недостатністю [132].

Дослідження патогенетичних механізмів розвитку гіпертрофії міокарду лівого шлуночка (ГЛШ) знаходиться в центрі уваги вчених різних країн вже протягом багатьох років. Епідеміологічні дослідження показали, що ГЛШ є найбільш частим фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, своєрідним маркером підвищеної летальності при різних серцево-судинних захворюваннях. Розвиток ГЛШ супроводиться морфологічними, структурно-функціональними і біохімічними змінами в міокарді [328]. ГЛШ призводить до порушення функції серцевого м'яза (систоли і діастоли), обміну речовин, а також є грізним передвісником можливих ускладнень серцево-судинних захворювань [136]. Даний симптомокомплекс розвивається при таких захворюваннях як АГ, ІХС, атеросклероз, серцева недостатність та вади серця. Гіпертрофія відіграє компенсаторну функцію шляхом зменшення тону стінок шлуночків та споживання кисню [7, 133].

Результати великих епідеміологічних досліджень показали, що ГЛШ є незалежним фактором ризику виникнення АГ, ІХС, у тому числі інфаркту міокарда, інсульта, злоякісних анемії та гострої або хронічної серцевої недостатності, шлуночкових порушень ритму, раптової смерті та збільшує серцево-судинну летальність у 2,3 рази [197].

За даними Фремінгемського дослідження ризик розвитку інсульту або інфаркту міокарда у хворих на ІХС та АГ з ГЛШ у 5 разів вище, ніж у хворих без ГЛШ [22].

Відмічені зміни пов'язані з функціональними розладами клітинного кальцієвого гомеостазу [199, 354] та змінам іонних потоків [309]. Причиною розвитку гіпертрофії серця можуть стати як зовнішні, так і внутрішні фактори. У зв'язку з цим виділяють первинні та вторинні гіпертрофії. Внутрішні фактори являють собою порушення експресії або мутації в генах для білків скоротливого апарату кардіоміоцитів, серед яких найбільш вивченими є мутації в генах для важких ланцюгів β -міозину [99]. α -тропоміозину [263, 330, 383, 527] тропоніну I [213, 387] серцевого тропоніну T [99], міозинзв'язуючого білка C [345, 441].

Є також дані про те, що гіпертрофія міокарда може бути викликана патогенною бактерією *Porphyromonas gingivalis*, яка запускає сигнальний каскад кальцінеурину [488]. Але, незважаючи на різноманіття стимулів для розвитку гіпертрофії, кінцеві механізми підвищеної відповіді кардіоміоцитів реалізуються на клітинному рівні шляхом стимуляції внутрішньоклітинних сигнальних каскадів і зміни експресії генів [180].

За даними багатьох досліджень, основними внутрішньоклітинними механізмами, що приймають участь у розвитку гіпертрофії міокарда, є: кальцій/кальцінеуриновий механізм, система « β -катенін/Т-клітинний фактор/фактор ретрансляції лімфоцитів» [547], а також механізми, який запускаються фосфоінозитид-3-кіназою [218].

Одним з потенційних центральних регуляторів гіпертрофії міокарда, що відповідає за передачу кальцію, завдяки ферменту кальмодулін-залежної білкової фосфатази – кальцінеурин. Різні зовнішні і внутрішні сигнали призводять до збільшення рівня кальцію у клітині, що в свою чергу викликає активацію кальцінеурину. В цитоплазмі кальцінеурин дефосфорилує нуклеарний фактор активованих Т-лимфоцитів (NFAT3). NFAT3 траслюється в ядро міоциту, взаємодіє з цинк-залежним транскрипційним фактором (GATA4) і активує експресію генів, що призводить до гіпертрофії міокарда [312].

Відомим є факт, що активація кальцінеурин-NFAT каскаду є достатньою для розвитку гіпертрофії та серцевої недостатності [542].

Хоча досі важко встановити, чи є обов'язковою участь кальцінеурину у цьому процесі. Протиріччя у цьому питанні виникають через суперечливі результати досліджень *in vivo*, у яких для лікування людей з різними формами гіпертрофії використовували інгібітори кальцінеурину циклоспорин А (csA) і FK506. Результати проведених досліджень свідчить про регресію гіпертрофії при застосуванні csA і FK506 [274].

Іншими дослідженнями не встановлена регресія гіпертрофії міокарда *in vivo* як у людей, так і в тварин. Так відомо, що у людей імуносупресорна терапія після трансплантації внутрішніх органів призводить до гіпертонії, індукованої ліками, та нефротоксичності, які супроводжуються вторинною гіпертрофією міокарда [535].

Лікування csA не гальмує гіпертрофічний ріст, так як для пригнічення активності кальцінеурину в серці необхідно вводити набагато більші дози csA (або FK506), ніж для досягнення такого ж ефекту в Т-лімфоцитах [412].

В експериментах на тваринах відмічені протиріччя виникали через відмінності в експериментальній методології: вибір різних видів тварин та різне їх походження, різна тривалість фармакотерапії та дози застосовуваних препаратів. Хоча, як зазначено нижче, всі суперечності були вирішені шляхом застосування більш специфічних ендогенних інгібіторів синтезу кальцінеурину.

У недавніх дослідженнях вчені за допомогою генетичних методів досліджували вплив ендогенних інгібіторів кальцінеурину на гіпертрофію міокарда. Збільшення у кардіоцитах синтезу білка, зв'язуючого кіназу А, (AKAP79 - A kinase-anchoring protein), та білків каїн/кабіну призводить до пригнічення активності каталітичного фрагменту кальцінеурину, і, як наслідок, до регресії гіпертрофії, індукованої ангіотензином II та фенілферином [501].

В експериментах *in vivo* встановлено, що збільшення синтезу каїн/кабіну призвело до зменшення гіпертрофії міокарда, індукованої перевантаженням тиском або застосуванням β_1 - і β_2 -адреноміметика ізопротеренолу [245]. У тварин з домінантно-негативною мутацією генів, що кодують кальцінеурин, не виникає гіпертрофії та фіброзу після звуження абдомінальної аорти [560]. Видалення генів,

що кодують кальцінеурин $A\beta$, призводить до зменшення гіпертрофічної відповіді на вплив гормонів та підвищеного артеріального тиску [212].

Сімейство кальцінеурин-залежних білків, що позначаються як DSCR1/MCIPs (modulatory calcineurin-interacting protein), синтезуються у великій кількості у напруженому м'язі і можуть функціонувати як ендogenous модулятори кальцінеурину в серці [534].

Збільшена експресія MCIP1 в серці призводить до гальмування прогресії дилатаційної кардіоміопатії у MCIP1/кальцінеурин трансгенних мишей [451]. Більш того, за таких умов спостерігалось пригнічення гіпертрофічного росту, індукованого ізопротеренолом, фізичним навантаженням або перев'язуванням грудної аорти [308]. В експериментах показано, що надлишкова експресія фосфатази кальцінеурину А запобігає розвитку капілярної невідповідності, незважаючи на прогресивний розвиток гіпертрофії міокарда [261]. Активність адренергічних рецепторів відіграє ключову роль у регуляції діяльності серця. Порушення у передачі сигналів на α - і β -адренорецептори у мишей приводить до гіпертрофії міокарда та розвитку серцевої недостатності [190]. Також, відомо, що у щурів зі спонтанною гіпертензією, розвивається гіпертрофія лівого шлуночка, яка супроводжується морфологічною перебудовою міокарда з гіпертрофією міоцитів, мітохондрій та периваскулярним фіброзом артерій [166]. Можна констатувати, що підвищення функції симпатичної нервової системи є одним із суттєвих патогенетичних механізмів, які сприяють підвищенню АТ, збільшенню серцевого викиду та загального периферичного опору судин [10, 26, 27, 84]. Тому патогенетично обґрунтовано застосування бета-адреноблокаторів (β -АБ) в терапії АГ.

Ангіотензин II та норадреналін (НА) приймають участь у нейрогуморальній відповіді на перевантаження об'ємом та розвиток (ГЛШ). Wendel S. A. і співав. досліджували роль активації ренін-ангіотензинової та симпатичної нервової систем у щурів після 3-60 денного перевантаження тиском, індукованого контракцією черевної аорти. На початковій стадії перевантаження об'ємом спостерігалася короткочасна активація ренін-ангіотензинової системи, яка співпадала з

виникненням ГЛШ (3-й день). На 10-й день, спостерігалось значне підвищення щільності AT_1 рецепторів у лівому шлуночку, підвищилася також концентрація норадреналіну (НА) у плазмі крові та вміст адреналіну у серці. На 10-й день перевантаження об'ємом в ізольованому перфузованому серці спостерігалось зниження інотропної відповіді на ізопротеренол. За 60 днів знизилася афінність до досліджуваних препаратів β_2 -адренорецепторів у лівому шлуночку. Не дивлячись на ці порушення, не спостерігалось ніяких інших порушень у функціонуванні лівого шлуночка, у щільності β -адренергічних рецепторів або відносного розповсюдження β_1 - і β_2 -рецепторів у лівому шлуночку при перевантаженні об'ємом більше 60 днів. Таким чином, активація ренін-інгіотензинової системи є початковою відповіддю на перевантаження об'ємом і може сприяти розвитку гіпертрофії міокарда й активації симпатичної регуляції в компенсованому серці [540].

Антигіпертензивні препарати різного механізму дії понижують АТ і зменшують гіпертрофію лівого шлуночка [130, 140, 146]. На сьогоднішній день більшість препаратів для лікування гіпертрофії міокарда направлені на блокування β_1 - і β_2 -рецепторів або інгібування АПФ. Терапія (протягом 24 тижнів) хворих з АГ спіраприлом нормалізує добовий артеріальний тиск та сприяє зменшенню гіпертрофії міокарда та ремоделюванню лівого шлуночка, а також покращує діастолічну функцію [13].

У дослідженнях Liu J. та співавт. встановлено, що серцевий глікозид строфантин (убаїн), інгібітор Na^+/K^+ -АТФази, ініціює гіпертрофічний ріст у культурі кардіоміоцитів [357]. Однак, значення убаїн-подібних ендогенних речовин (УПЕР) у гіпертрофічному процесі *in vivo* залишається мало дослідженим. Skouman R. і співавт. вивчали вплив УПЕР на гіпертрофію лівого шлуночка щурів, індуковану ін'єкціями НА та ангіотензину II (Ang II) [492]. У цих дослідженнях автори встановили, що адреналектомія пригнічує вплив НА та Ang II на експресію генів, які відповідають за синтез натрійуретичного пептиду передсердь. За цих умов не спостерігалася гіпертрофія лівого шлуночка. Крім того, вченими встановлено, що НА викликає тимчасове підвищення рівня циркулюючих УПЕР, а

після видалення наднирників має місце зниження рівнів базальних та циркулюючих у плазмі УПЕР.

Останнім часом вчені досліджують роль малих ГТФ-аз у розвитку гіпертрофії. Встановлено, що мала ГТФаза Ras викликає значне збільшення маси міокарда у трансгенних мишей шляхом активації експресії генів гіпертрофії [179]. Результати досліджень свідчать, що родина малих ГТФаз Rho приймає безпосередню участь в розвитку гіпертрофії міокарда [210].

Родина Rho складається з Rho A, Rac і Cdc42 субродин, які регулюють організацію цитоскелету у кардіоміоцитах [437] активують декілька протеїнкіназ, а саме Rho A-асоційовані кінази (ROCK) [442] та потенціюють транскрипційну активність GATA4 [227] що призводить до гіпертрофії кардіоміоцитів у неонатальних щурів. Інгібітори ROCK запобігають гіпертрофії кардіоміоцитів *in vitro* [459].

Але інші дослідження свідчать, що збільшеної експресії Rho A у серці трансгенних мишей недостатньо для розвитку шлуночкової гіпертрофії та, більш імовірно, це призводить до порушень провідності серця з брадикардією, розвитком дилатаційного фенотипу та серцевої недостатності [460].

У даний час отримано велику кількість даних, що стосуються комунікації передачі рецепторних сигналів до клітинних мішеней у ендотеліоцитах, гладком'язових клітинах і кардіоміоцитах. Зокрема, ферменти родини аденілатциклази і фосфоліпаз здійснюють передачу сигналів від адренорецепторів до скорочувальних міофібрил, реалізують скорочувальну функцію збудливих клітин; родина ERK і Rho-кіназ ініціюють скоротливу функцію і механізми апоптозу клітин [413, 549].

В експериментальних дослідженнях встановлено, що інгібітори Rho-кіназ показали позитивні результати в порівнянні з БРА або 5-фосфодіестерази (ФДЕ-5) без будь-яких ознак побічних впливів на серцеву діяльність. Пілотні клінічні випробування інгібіторів Rho-кіназ показали позитивну судинорозширювальну тенденцію у пацієнтів, які страждають на церебральний вазоспазм. Тим не менше,

дослідження їх комбінованого застосування зі стандартними препаратами не дали бажаних результатів [223, 340, 303].

В інших дослідженнях описана роль розроблених селективних інгібіторів ERK-кіназ у розслабленні гладком'язових клітин судинних стінок і вплив на тканини інших органів [444]. Установлено непряме пригнічення активності ферментів супероксиддисмутази, NO-синтетази, ферментів відновлення глутатіону – ендogenous антиоксиданту, що є істотним недоліком такого класу засобів [545].

Сучасні дослідження довели те, що роз'єднання внутрішньоклітинних ферментативних систем передачі рецепторних сигналів на клітинну (ядерну і скоротливу) відповідь призводять до відсутності відповіді клітин-мішеней на селективні препарати (селективні інгібітори, антагоністи рецепторів та інші) [248].

В умовах гіпертензії порушується активність і передача сигналів через ERK1/2 кінази, що асоційоване із зниженням активності НАДФ(Н)-кінази і утворення супероксид радикалів [279].

Тривала активація RAC у кардіоміоцитах *in vitro* та *in vivo* викликає гіпертрофію, пов'язану з порушеннями у очаговій адгезії. Для передачі сигналу малими ГТФ-азами потрібне ковалентне приєднання ізопреноїдних посередників (ізопренілізація). Сполуки, що утворилися в результаті ізопренілізації, діють на мембрани клітин. Препарати класу статинів, які знижують рівень холестерину (інгібітори гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази), блокують утворення ізопреноїдних посередників і, відповідно, інгібують функції малих ГТФ-аз. Таким чином, застосування статинів *in vitro* попереджує розвиток як гіпертрофії, індукованої ангіотензином II [361, 409, 377] так і гіпертрофії, індукованої фенілефрином. Симвастатин викликає значний регрес гіпертрофії у щурів з перевантаженням тиском, зумовленим перев'язуванням черевної аорти [361].

При лікуванні церивастатином щурів зі збільшеною експресією реніну та ангіотензиногену спостерігається регрес гіпертрофічних та кардіоміопатичних ознак у фенотипі [246]. Флувастатин підвищує виживання у муріновій моделі інфаркту міокарда [303]. Цей ефект пов'язаний з послабленням розтягнення лівого

шлуночка та нижчим кінцевим діастолічним тиском, що сприятливо впливає на постінфарктне ремоделювання шлуночків.

Підводячи підсумок і узагальнюючи літературні дані по досліджуваній тематиці, можна зробити висновок, що фармакотерапія артеріальної гіпертензії сприймається тільки з точки зору стандартних схем основних груп препаратів, при виборі яких мало враховують метаболічні зміни, що впливають на всі патогенетичні ланки даної патології.

В останній час метаболічні препарати все більше застосовують при лікуванні захворювань ССС. Разом з тим залишається велика кількість запитань щодо впливу антигіпертензивних і метаболічних препаратів та їх сумісного застосування на біохімічні і морфометричні показники органів-мішеней при артеріальній гіпертензії. Додаткове застосування метаболічних засобів із вираженим антиоксидантним і опосередкованим слабким гіпотензивним впливом обумовлює їх необхідність для комбінованої терапії артеріальної гіпертензії, оскільки це дозволить подвійно вплинути на патогенетичні механізми артеріальної гіпертензії, а саме вибірково здійснити гіпотензивний, енергетичний і метаболічний ефект і реалізувати кардіопротекторну дію.

1.2. Ендотеліальна дисфункція за умов артеріальної гіпертензії

У сучасній фармакології та патофізіології інтенсивно вивчаються патогенетичні особливості розвитку ендотеліальної дисфункції, тривають дискусії на предмет первинності або вторинності цих порушень по відношенню до АГ. Увага дослідників акцентується лише на метаболічній дисфункції, зокрема на зміні рівня нітратів і нітритів як кінцевих продуктів перетворення оксиду азоту, а її розглядають тільки як компенсаторну реакцію ендотелію на підвищення артеріального тиску. У цьому ж контексті метаболічної дисфункції судинної стінки розглядають активацію процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) клітинних мембран, плазми крові і порушення в системі гемостазу, які призводять до супутніх патофізіологічних змін судинної стінки і міокарда [406].

Як правило, артеріальна гіпертензія не розвивається як самостійне захворювання і часто характеризується станом коморбідності: ішемічною хворобою серця (ІХС), дисліпідемією, цукровим діабетом, атеросклерозом, захворюванням нирок, легенів і церебральної гемодинаміки, нейрогормональними порушеннями в нервових клітинах та потребує комплексного підходу у вирішенні проблеми підвищеного високого артеріального тиску [381, 401].

Різностямований вплив вазоконстрикторів і вазодилаторів підтримує тонус судинної стінки, який, у свою чергу, визначає загальний периферійний опір, а отже, і показники центральної гемодинаміки за умов АГ [36, 83, 106, 167, 404]. Ендотеліальну дисфункцію пов'язують з порушенням синтезу оксиду азоту, активних радикалів, простациклінів, цитокінів і адгезивних молекул. Ендотелій відіграє важливу роль у контролі судинного тонусу, забезпечуючи регуляцію просвіту судини в залежності від швидкості кровотоку і тиску крові на судинну стінку, метаболічних потреб відповідної ділянки тканини тощо [23, 108, 170, 280, 463].

Ендотеліальні клітини (ЕК) виконують функції транспортного бар'єра, приймає участь у фагоцитозі та регуляції багатьох біологічно активних субстанцій – чинників росту, вазоактивних речовин, гормонів, анти- і прокоагулянтних медіаторів [80]. Контролюючи роль води, іонів, продуктів метаболізму, забезпечуючи тим самим гомеостаз [15, 16, 143, 506, 521, 528]. У нормі у відповідь на стимуляцію ЕК реагують посиленням синтезу речовин, що викликають розслаблення гладеньком'язових клітин судинної стінки – оксиду азоту, простацикліну, ендотеліального чинника гіперполяризації. Але в певних кровоносних судинах (периферійні вени і магістральні церебральні артерії) нормальний ендотелій схильний до вивільнення судинозвужувальних речовин – супероксиданіону, тромбоксану A_2 [167, 416].

Основним гуморальним чинником ендотелію, що відіграє провідну роль у регуляції тонусу судин, є оксид азоту. NO утворюється з амінокислоти L-аргініну за допомогою ферменту NO-синтази (NOS). При розщепленні L-аргініну

приймають участь O_2 та НАДФ•Н. NH_2 -група L-аргініну перетворюється на NOH-групу, з якої вивільняється NO в процесі утворення L-цитруліну. Запаси L-аргініну поповнюються шляхом надходження його з позаклітинного середовища або внутрішньоклітинного синтезу [73, 97, 191, 234, 265, 496].

Існує декілька ізоформ NOS, названих за типом клітин, де вони були вперше виділені: нейрональна (nNOS, NOSI), ендотеліальна (eNOS, NOSIII) і макрофагальна (iNOS, NOSII). Перші дві є конститутивними ізоформами, тобто рівень їхньої експресії залишається відносно стабільним протягом життя організму. Вони каталізують утворення незначної кількості NO – приблизно нано- та пікомолі. Експресія ж iNOS непостійна і змінюється під впливом екзогенних та ендогенних чинників: прозапальних цитокінів, гіпоксії тощо. Вона має властивість активувати синтез NO у значних кількостях [181, 272].

NO є ефективним вазодилататором, а його вплив не обмежується дилатацією локальної ділянки. Він інгібує проліферативну відповідь гладеньком'язових клітин судинної стінки, блокує агрегацію тромбоцитів, окислення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), експресію молекул адгезії. У певних ситуаціях (наприклад, гостра гіпоксія або кровотеча) ЕК, навпаки, стають «причиною» вазоконстрикції як за рахунок зниження продукції NO, так і внаслідок посиленого синтезу вазоконстрикторів – ендотеліну-1, супероксидних аніонів, простаноїдів типу тромбоксану A_2 тощо [215, 228, 273, 496, 515, 517].

При тривалому впливі різних ушкоджуючих чинників (ксенобіотики, гіпоксія, інтоксикація, запалення, гемодинамічне перевантаження) розвивається ендотеліальна дисфункція (ЕД) [1, 66, 156, 398, 469, 518]. Ключова роль в її виникненні відводиться оксидативному стресу – процесу, що полягає в накопиченні всередині клітин вільних радикалів, які несприятливо впливають на функцію і цілісність клітини (крім нього, самостійний вплив можуть мати ЛПНЩ, нікотин). NO швидко взаємодіє із супероксидним аніоном з утворенням пероксинітриту, який вступає в реакцію з тирозином, внаслідок чого утворюється нітротирозин. У щурів з АГ порівняно із нормотензивними тваринами та у хворих з АГ порівняно з людьми, в яких АТ знаходиться на фізіологічному рівні,

спостерігається підвищена продукція супероксидного аніону. Це свідчить про постійну швидку інактивацію NO і як наслідок – підвищення тонуусу артеріол [22, 73, 77, 185, 207, 448, 456, 476, 491, 519, 398, 529]. ЕД при АГ у людини доведена для периферійної, коронарної мікро- і макроциркуляції та ниркового кровообігу. Хронічне інгібування NOS в експерименті швидко призводить до всіх органічних наслідків важкої та довготривалої АГ, включаючи атеросклероз і судинні органи ураження [34, 100, 123, 250, 546].

Важливе значення в патогенезі АГ мають алельні поліморфізми (варіації геному, що визначають індивідуальні особливості особи і полягають у наявності точкових змін у генах або тандемних повторів у різних кількостях) генів NOS. Лише у гені ендотеліальної NOS зараз відомо 15 алельних варіантів, причому поліморфізми виявляють у промоторі (регуляторних ділянках), екзонах (інформативних ділянках) та інтронах (неінформативних ділянках) [119]. Специфічна інактивація гена ендотеліальної NOS супроводжується збільшенням середнього АТ на 15-20 мм рт. ст. Встановлено наявність ураження ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД) при АГ, яка зумовлена порушенням синтезу та вивільненням NO [100].

Крім прямої дії на гладеньком'язові клітини, оксид азоту реалізує свій вплив на тонус судин і через автономну нервову систему. NO має двояку роль у регуляції автономного контролю судинного тонуусу, в основному пригнічуючи активність симпатичного відділу і спричиняючи депресорний вплив. Однак у деяких ділянках центральної нервової системи оксид азоту має симпатоекспресивну та пресорну дію [73, 302]. N-монометил-L-аргінін при внутрішньовенному введенні підвищував АТ у щурів за умови денервації синокаротидної зони, що вказує на те, що симпатоекспресивний ефект інгібіторів NO-синтази у цілісному організмі нівелюється барорефлексом [467]. У щурів з АГ вже з народження експресія нейрональної NOS підвищена порівняно з нормотензивними тваринами [302].

В експериментах на цій же моделі АГ з'ясовано, що підвищення експресії NO-синтази, а отже збільшення виділення NO в гіпоталамусі стимулює вивільнення адренокортикотропного гормону гіпофізом, що, у свою чергу, активує надниркові

залози, секреторна активність яких зростає, сприяючи підвищенню тону периферійних судин [445, 532]. На моделі АГ у сільчутливих щурів, які отримували високосольовий корм, не виявлено підвищення вазоконстрикторних простаноїдів, що доводить зменшення продукції NO. В клінічних дослідженнях встановлено, що при АГ ЕД викликана одночасним пошкодженням у системі L-аргінін-NO та продукцією констрикторних простагландинів [468, 504, 515].

Слід зазначити, що судинорухові властивості ендотелію досить суттєво залежать від рівня простацикліну, який не відіграє такої значної ролі в підтримці рівня АТ, має набагато менший у порівнянні з NO ендотеліозалежний релаксуючий вплив на судини, однак при цьому в коронарних судинах підсилює ефект NO і стимулює його вивільнення з ЕК. Основним джерелом простацикліну є ендотелій. Механізм його клітинної дії пов'язаний з підвищенням рівня циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) в гладеньком'язових клітинах і тромбоцитах, шляхом активації аденілатциклази та виражається в релаксації судин і перешкоді активації тромбоцитів. Простациклін секретується клітинами у відповідь на збільшення напруги зсуву, гіпоксію і дію вазоактивних речовин [101, 292, 385, 530].

Існують різні погляди щодо первинності ЕД за умов АГ. На думку одних дослідників, ЕД є наслідком АГ, а не її причиною. Інші вчені вважають, що порушення ЕЗВД при АГ є первинним феноменом, оскільки, по-перше, виявляється у нащадків пацієнтів з АГ без підвищеного АТ, по-друге, відсутня чітка кореляція з величиною АТ, по-третє, не нормалізується при зниженні АТ. Вивчення ендотеліальної функції у хворих з АГ різного віку показало, що вазодилатація із збільшенням віку зменшується, причому ця динаміка більш виражена в жіночій популяції, ніж у чоловічій [307, 510].

При дослідженні статевих відмінностей ЕД виявлено, що вона у жінок з АГ в постменопаузі реєструвалася з тією ж частотою, що і у пацієнтів чоловічої статі. У пременопаузі у жінок з підвищеним рівнем АТ ЕД виявлялася рідше, ніж у пацієнтів-чоловіків. У осіб жіночої статі з нормальним АТ у пременопаузі ЕД не

реєструвалася. Дані результати пояснюються протективною дією естрогенів на судинну стінку [536].

Новий аспект ендотеліальної функції встановлено при дослідженні ЕК-попередників. Це спочатку клітини червоного кісткового мозку, які мають здатність дозрівати до ЕК і можуть відіграти фізіологічну роль у відновленні ушкоджень ендотелію. Рівні циркулюючих ЕК-попередників обернено пропорційні ступеню ЕД у людей при різному серцево-судинному ризику. Експресія оксиду азоту та його дериватів клітинами строми червоного кісткового мозку відіграє важливу роль у виділенні ЕК-попередників. Також встановлено, що еритропоєтин є сильним фізіологічним стимулом для їх мобілізації. Реакція ендотелію на різні вазодилатуючі стимули лягла в основу розробки і впровадження в клінічну практику тестів з оцінки ступеня вираженості ЕД [177, 182, 176, 214, 270, 399]. Прийом поліненасичених жирних кислот, антиоксидантних вітамінів (особливо токоферолу та аскорбінової кислоти), фолієвої кислоти, L-аргініну, які покращують ЕЗВД як у пацієнтів з високим ризиком захворювань ССС, так і у здорових осіб [9, 205].

Вітамін С покращує функцію ендотелію за рахунок захисту ЛПНЩ від окислення і NO від дії вільнорадикальних продуктів. Вітамін Е попереджає окислення ЛПНЩ *in vivo*, його нетривале застосування приводить до поліпшення певних маркерів ЕД (наприклад, Р-селектину). У короткотермінових (до 4 міс.) дослідженнях із призначенням фолієвої кислоти відзначалося поліпшення ЕЗВД у пацієнтів з гіпергомоцистеїнемією [240, 318, 380, 499, 537]. Обмеження споживання солі у великих кількостях призводить до пригнічення дії NO у периферійних резистивних судинах. У клінічних дослідженнях у пацієнтів з сільчутливою АГ показано зниження продукції NO [462,497]. Фізичні вправи викликають збільшення NO як у нормотензивних осіб, так і у пацієнтів з АГ. В експериментальних дослідженнях виявлено, що після фізичних навантажень відбувається підвищення рівня ендотеліальної NO-синтази, збільшення продукції NO. Також їх на фоні показано існування зворотного зв'язку: збільшення NO

стимулювало експресію супероксиддисмутази, яка захищає NO від руйнування вільними радикалами кисню [251, 285, 297, 300, 434].

Сьогодні зусилля вчених спрямовані на пошуки найбільш оптимального фармакологічного агента, здатного (разом з антигіпертензивним ефектом) зменшувати вираженість і, за можливістю, сприяти зворотному розвитку ЕД. Розглядається можливість здійснення фармакологічного контролю над швидкістю ремоделювання шляхом застосування різних лікарських засобів, що відновлюють функцію ендотелію [158, 253, 283, 386, 505, 514].

Біля 40-а років, і в даний час, ІАПФ займають основне місце в фармакотерапії АГ, хронічної серцевої недостатності та іншої патології, пригнічуючи гальмування виділення медіатора норадреналіну з наднирників та закінчень симпатичних нервів. Вони стимулюють також синтез вазодилатуючого брадикініну з пригніченням його інактивації, який в свою чергу, стимулює синтез оксиду азоту, гальмує секрецію альдостерону внаслідок зниження рівня в крові АТ-II з розвитком натрійурезу. Інгібітори АПФ збільшують синтез простагландинів-вазодилаторів, що сприяє розвитку антигіпертензивного ефекту. ІАПФ впливають на різні механізми, сприяючи підвищенню артеріального тиску. Тому антигіпертензивний ефект препаратів цієї групи найбільш виражений. У цьому їх клінічна цінність як високоефективних антигіпертензивних медикаментів [16, 88, 116].

Антигіпертензивна дія і релаксація судин ІАПФ сприяють регресу гіпертрофії лівого шлуночка. Для ІАПФ характерна кардіопротекторна дія, яка зменшує захворюваність та смертність у хворих з АГ, а також пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда з порушенням функції лівого шлуночка. У хворих з серцевою недостатністю ІАПФ нормалізують гемодинаміку в стані спокою та при фізичному навантаженні, зменшуючи ремоделювання лівого шлуночка, позитивно також впливають на судинну стінку, збільшуючи її еластичність, за умов АГ [16, 112, 211].

ІАПФ проявляють виражену ренопротекторну дію, безпосередньо впливають на функцію нирок: зменшують секрецію альдостерону, сприяють збільшенню

натрійурезу, понижують внутрішньоклубочковий тиск в нирках, гальмують прогресуюче зниження швидкості клубочкової фільтрації при низькій функції нирок і високій активності реніну, проявляють антипротеїнуричний ефект, зменшуючи альбумінурію при нефропатії. Дані препарати понижують рівень сечової кислоти в плазмі, а також попереджують деградацію кінінів, що викликають розширення судин нирок, сприяючи кращому кровопостачанню нирок [16, 118].

Механізм антиангінальної дії ІАПФ полягає в тому, що дані медикаменти сприяють розширенню судин і знижують перед- і післянавантаження на серце, знижують рівень в крові та тканинах ангіотензину II, збільшує кількість вазодилатуючих простагландинів, викликає індукцію секреції оксиду азоту (NO). Останній, як відомо, є основним медіатором релаксуючої системи судин, в тому числі коронарних. Особлива цінність ІАПФ зумовлена позитивними структурними змінами в міокарді та судинах: регресія гіпертрофії лівого шлуночка, зменшення об'єму лівого шлуночка, покращення функції ендотелію судин і міокарду [16, 113, 118, 139, 211, 284].

Інгібування АПФ, як один із механізмів впливу ІАПФ на ендотеліальну функцію може відновлювати баланс між двома вазоактивними системами ангіотензину II та NO [20, 173, 511]. Сучасні ІАПФ не лише інгібують активність циркулюючого, але й тканинного ангіотензину II в ендотелії та адвентиції. Крім того, підвищується біодоступність NO внаслідок збільшення експресії як ендотеліальної, так й макрофагальної NOS [221, 485]. На моделях АГ у тварин і у людини доведено, що ІАПФ покращують ацетилхолінопосередковану і брадикінінзумовлену дилатацію артерій різної локалізації [200, 296, 514]. Практично всі ІАПФ (периндоприл, еналаприл, лізиноприл, каптоприл) з нирковим шляхом виведення довели свою ефективність у зменшенні протеїнурії в клінічних дослідженнях. При застосуванні периндоприлу у хворих з артеріальною гіпертензією в поєднанні з фібриляцією передсердь знизилася частота пароксизмів аритмії, нормалізувався АТ, зменшилася маса міокарда і покращилася диастолічна функція ЛШ [32]. Препарати з кожної групи в даний час застосовуються відповідно

до припущення, що зниження артеріального тиску залежить від дози. У той час як це вірно для більшості груп препаратів, така теорія не підходить для більшості ІАПФ, які мають дозозалежну реакція для зниження артеріального тиску, тобто збільшення дози збільшує тривалість дії, але не підвищує ефективність [500].

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації ендокринологів та Американської асоціації неврологів, при діабетичної нефропатії оптимальною є комбінація ІАПФ і діуретика, можливо також комбінувати ІАПФ з антагоністами кальцію недигідропіридинового ряду [131, 185, 236, 489, 301]. Біля 30% хворих на артеріальну гіпертензію потребують потрібну комбінацію антигіпертензивних засобів, для контролю артеріального тиску. Перевага фіксованих комбінацій полягає в більшій відповідності пацієнтів і, таким чином, в кращому контролі гіпертензії [260, 342, 493].

Основним механізмом дії на систему NO блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) у хворих з АГ є блокада AT_1 -рецепторів, що призводить до зниження продукції супероксидних радикалів, зменшення зв'язування NO та його накопичення. Так як стимуляція AT_1 -рецепторів сприяє утворенню супероксидів, а стимуляція AT_2 -рецепторів призводить до вазодилатації та натрійурезу за рахунок активації системи брадикініну, NO, цГМФ, то спрямованість ефекту ангіотензину II (посилення синтезу або інактивація NO) залежить від того, на які рецептори переважно він діє. Отже, на фоні блокади AT_1 -рецепторів створюються умови для підвищеного функціонування незаблокованих AT_2 -рецепторів, що призводить до накопичення NO [221, 268, 430].

В експериментальних дослідженнях спостерігалось збільшення рівня цГМФ в аорті щурів з АГ під впливом лозартану, що свідчить про посилення синтезу NO. На такій же моделі АГ попереднє його введення повністю запобігало впливу ангіотензину II на утворення супероксиду аніона. Встановлено, що лозартан регулював збільшення нейрональної NO-синтази в наднирниках у щурів, відновлюючи таким чином синтез NO [445].

Клінічні дослідження пацієнтів з есенціальною АГ показали поліпшення ендотеліальної функції резистивних артерій на фоні терапії лозартаном за рахунок

збільшення NO. На фоні застосування ірбесартану в осіб з АГ відбувається підвищення активності NO-синтази в плазмі та еритроцитах і збільшення концентрації стабільних метаболітів NO [402]. Кандесартан у пацієнтів з АГ викликав поліпшення ЕЗВД плечової артерії за рахунок посилення тонічного виділення NO. Призначення валсартану призводило до поліпшення ендотеліальної функції, нормалізації активності ниркової ксантиноксидоредуктази, збільшення продукції брадикініну опосередкованого NO в нирках [202, 243].

Антагоністи кальцію (АК) дигідропіридинового ряду (ніфедипін, амлодипін, лацидипін, пранідипін, фелодипін) в експерименті та клінічних дослідженнях покращували ЕЗВД за рахунок збільшення NO. Встановлено, що зменшення Ca^{2+} в цитозолі та вазодилатація на фоні АК зумовлені не лише зниженням трансмембранного надходження іонів кальцію до гладеньком'язових клітин судин, але також і NO/цГМФ-опосередкованим механізмом в ЕК. Існує кілька механізмів збільшення NO на фоні АК. Основним з них є антиоксидантна дія АК, збільшення активності супероксиддисмутази, зменшення руйнування NO [283, 475, 487].

Згідно з сучасними рекомендаціями з лікування артеріальної гіпертензії (АГ), довгостроково діючі дигідропіридинові АК є одним з п'яти класів антигіпертензивних препаратів, ефективність і безпека яких була доведена в клінічних дослідженнях останніх років. Дигідропіридинові АК тривалої дії є високоефективними препаратами для запобігання основних серцево-судинних ускладнень та інсульту [294]. Препарати цього класу характеризуються вираженою переносимістю і можуть використовувати в якості монотерапії або в комбінації з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами у хворих м'якою, помірною та важкою АГ незалежно від віку. Сьогодні дигідропіридинові БКК показані як препарати вибору у літніх пацієнтів з ізольованою систолічною АГ, гіпертрофією міокарда лівого шлуночка, захворюваннями периферичних судин, при атеросклерозі сонних і коронарних артерій. У проведеному дослідженні вивчали ефективність ніфедипіну та лабеталолу при артеріальній гіпертензії під час вагітності. Встановлено, що ніфедипін при прийманні всередину та лабеталол внутрішньовенно однаково ефективні при гострій артеріальній гіпертензії під час

вагітності [24, 65, 145, 433, 486,]. За даними останніх мета-аналізів показано, що АК більш ефективні в профілактиці інсульту, ніж інгібітори АПФ і їх ефективність у зниженні ризику інсульту значно виходить за рамки зниження АТ [183, 293, 351].

Ніфедипін, блокатор кальцієвих каналів L-типу, широко застосовують для лікування гіпертонічної та ішемічної хвороби серця. Уведення ніфедипіну значно зменшує агрегацію тромбоцитів і тромбоутворення [232, 286].

Огляд 16 рандомізованих контрольованих досліджень блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду в систематичному огляді з участю 2768 рандомізованих пацієнтів і вивченням препаратів ніфедипіну, амлодипіну, лерканідипіну, mandipine, фелодипіну (один раз на день) і нікардипін (двічі на день) показував, що блокатори кальцієвих каналів знижують артеріальний тиск [282]. У 8-тижневому багатоцентровому, рандомізованому з подвійним сліпим контролем дослідженні DISTINCT з 1380 пацієнтами досліджували сумісне застосування ніфедипіну та кандесартану. Встановлено, що комбінація була ефективна в учасників з артеріальною гіпертензією і показала менший відсоток побічних ефектів у порівнянні з монотерапією [337].

Ефективність у відновленні ендотеліальної функції серед β -адреноблокаторів встановлена для небівололу (високоселективного блокатора β_1 -адренорецепторів) [102, 253, 271, 277, 275, 5554]. Останніми роками кардіологи частіше застосовують небіволол, атенолол, ацебуталол, бісопролол, метопролол, талінолол, які зменшують вплив симпатико-адреналової системи (симпатичних нервів і циркулюючого в крові адреналіну) на серцевий м'яз та судини. Одночасно знижуються збудливість і швидкість проходження імпульсів провідною системою серцевого м'яза.

Застосування β_1 -кардіоселективних адреноблокаторів зменшує вплив надмірної симпатичної активності, спричиняє брадикардію і знижує силу скорочень серцевого м'яза. Дані медикаменти зменшують хвилинний об'єм крові і, як наслідок, – знижується потреба серця в кисні і артеріальний тиск. Антигіпертензивна дія β -адреноблокаторів полягає також у блокаді

адренорецепторів юктагломерулоцитів нефрону, внаслідок чого зменшується надходження до крові реніну й утворення ангіотензину II [26, 84, 392].

Властивість β -адреноблокаторів зменшувати збудливість і автоматизм серцевого м'яза обумовлює застосування цієї групи препаратів при різних видах серцевих аритмій: синусовій і передсердній тахікардії, фібриляції передсердь, шлуночкової екстрасистолії [10, 27, 30, 347]. У розвитку антигіпертензивного ефекту β -адреноблокаторів важливу роль відіграє пригнічення прямої кардіотоксичної дії катехоламінів, усунення електрофізіологічних ефектів адренергічної стимуляції. Активність первинних та вторинних водіїв ритму зменшується, уповільнюється атріовентрикулярне проведення і подовжується рефрактерний період атріовентрикулярного вузла [168, 346, 452].

За допомогою багатоцентрових рандомізованих досліджень значно поглибилося розуміння фармакодинамічних і фармакокінетичних ефектів та метаболічних впливів β -адреноблокаторів. Також із позиції доказової медицини кардіоселективні β_1 -адреноблокатори вважаються універсальними кардіопротекторними засобами. Судинорозширювальний ефект нової групи β -адреноблокаторів, представником яких є небіволол, не поступається отриманому серцево-захисному ефекту інших груп антигіпертензивних засобів, який не залежить від віку і статі пацієнтів. Небіволол може бути перспективним препаратом для нормалізації ендотеліальної дисфункції, судинного ремоделювання і нормалізації серцевої функції, ефективність яких виявлена за результатами недавно завершених досліджень [188, 220, 305, 355, 426, 544].

Аналіз даних свідчить, що пацієнти з артеріальною гіпертензією, які переходять від антигіпертензивного препарату метопрололу до антигіпертензивного препарату небівололу мають значно нижчі показники ускладнень зі сторони серцево-судинної системи, пов'язані з використанням ресурсів охорони здоров'я [109,231, 533].

Неселективні БАБ (пропранолол) проявляють негативний вплив скоротливу властивість міокарда, підвищують судинний опір, негативно впливають на ліпідний і вуглеводний обміни [237, 242, 494, 526, 543, 539].

Ендотеліопротекторну дію небівололу доведено у хворих з есенціальною АГ і у нормотензивних осіб як дозозалежне підвищення кровотоку в передпліччі, що усувається одночасною інфузією N-монометил-L-аргініну. Цей його ефект у людини пов'язують із стимуляцією β -рецепторів на ендотелії, внаслідок чого підвищується рівень цАМФ. Також клінічно підтверджено антипроліферативний ефект небівололу, зумовлений інгібуванням продукції поліамінів гладенькими м'язами судин [244, 277, 427, 509].

Тіазидні діуретики призводили до підвищення рівня нейрональної NOS в maculae densa та ендотеліальної NOS в ниркових судинах в експериментальній моделі DOCA сольової АГ у щурів, викликаній введенням дезоксикортикостерону і хлориду натрію [287, 558]. У дослідженні обстежено 89 хворих на артеріальну гіпертензію II ступеня у віці 43-67 років. Найефективніша антигіпертензивна терапія виявлена при комбінації індапаміду з БКК [79].

Індапамід зазвичай описується серед тіазидоподібних діуретиків, з позиції того, що лікарський засіб викликає натрійурез і діурез при призначенні у високих дозах. Тим часом у дозах до 2,5 мг на добу, які рекомендуються для лікування гіпертонічної хвороби, індапамід діє в основному як артеріальний вазодилатор. Добовий об'єм сечі істотно не змінюється при лікуванні індапамідом у дозі 2,5 мг/добу, але збільшується на 20% при призначенні препарату в дозі 5 мг / сут. Отже, за основним механізмом дії індапамід є периферичним вазодилатором, який при призначенні у високих дозах здатний надавати діуретичну дію [269, 422].

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні 5665 пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цереброваскулярними захворюваннями призначення індапаміду (2,5 мг/день) протягом 2 років призводило до зниження ризику рецидивування інсультів [358, 378].

У дослідженні HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial - Дослідження гіпертензії у дуже літніх пацієнтів) спільне призначення індапаміду і периндоприлу пацієнтам з артеріальною гіпертензією протягом 2 років призводило до зниження частоти розвитку фатальних і нефатальних інсультів на 30%, смертності внаслідок

інсультів на 39%, серцевої недостатності на 64%, смертності від серцево-судинних причин на 23%, загальної смертності на 21% [188].

Грунтуючись на результатах ADVANCE - спільне призначення індапаміду, периндоприлу та амлодипіну приводило до достовірного зниження загальної смертності при артеріальній гіпертензії на 28%. Також знижувалась загальна смертність та смертність від основних серцево-судинних, ниркових ускладнень. Поєднання в одній формі декількох антигіпертензивних засобів є фармакоекономічно обґрунтованим [224, 322, 333, 424, 370, 470, 516].

Індапамід у вигляді монотерапії або в комбінації з іншими препаратами проявляє органопротекторну дію в нирках, серці, судинах і головному мозку. Призначення індапаміду, принаймні у комбінації з інгібіторами АПФ, призводить до зниження розвитку частоти основних серцево-судинних, ниркових ускладнень, смертності внаслідок інсультів. У реалізацію цих ефектів, крім зниження артеріального тиску, самостійний внесок вносять органопротекторні властивості індапаміду [137, 299, 189, 397, 415].

Для терапевтичного впливу на коронарний тонус вже давно застосовують нітрати, які здатні незалежно від функціонального стану ендотелію віддавати NO стінці судин. Завдяки своєму гемодинамічному впливу, безумовно, ефективні щодо зниження міокардіальної ішемії, однак не призводять до тривалого поліпшення ендотеліальної регуляції коронарних судин [134].

Шляхи медикаментозної корекції ЕД у хворих з АГ потребують подальшого всебічного вивчення та оцінки. Експериментально та клінічно доведено, що речовини, які регулюють судинний тонус, володіють також багатьма іншими ефектами, що необхідно обов'язково враховувати при проведенні відповідної терапії [154, 431].

1.3. Метаболічні препарати в терапії артеріальної гіпертензії

В останні роки вітчизняні і зарубіжні вчені звернули увагу на метаболічні препарати, які проявляють різнобічну фармакологічну активність, малотоксичні та

застосовуються в комплексній терапії багатьох захворювань. До метаболічних препаратів відносяться медикаменти, які по хімічній структурі нагадують метаболіти організму. До таких препаратів похідне ксантину – кофеїн; похідне нікотинової кислоти – нікотинамід; макроергічні сполуки – АТФ, АТФ-лонг; похідні бурштинової кислоти – мексидол, мексикор; субстрати обміну ліпідів – триметазидин, мілдронат; похідні амінокислот – аспаркам, таурин, гліцин, інозин; модулятори NO-синтетази – аргінін, глутаргін; коензим Q₁₀ та інші [25, 68, 93, 98, 115].

При енергетичній дисфункції міокарда включаються вторинні компенсаторні регулятори енергообміну, зокрема малат-аспартатний шунт. Малат-аспартатний шунт здійснює перенесення відновлених еквівалентів, що утворюються в цитоплазмі в ході гліколізу, в мітохондрії. Створена з малата щавелевоуксусна кислота перетворюється в α -кетоглутарат і аспартат, що дозволяє отримати додаткові молекули відновлених еквівалентів [512]. Метаболічна дисфункція міокарда посилюється в умовах коморбідності. Виявлено кореляцію змін ферментативних систем енергообміну, рівня лактату, ферментів родини МАРК і гіпертрофічного типу ремоделювання лівого шлуночка у хворих з метаболічним синдромом і гіпертензією [343].

У зв'язку з цим запропонований альтернативний підхід до лікування артеріальної гіпертензії: зробити акцент на метаболічній дисфункції кардіоміоцитів як основній мішені вторинних змін серцево-судинної системи [267]. В якості метаболічної кардіопротекторної терапії у хворих з артеріальною гіпертензією та ІХС запропоновані засоби, що блокують окислення вільних жирних кислот, відновлюють ендogenous рівень антиоксидантів і блокують утворення активних форм кисню (АФК) і ПОЛ. За даними наукових досліджень, тіотриазолін зменшував гальмування активності малат-аспартатного шунта, збільшував активність МДГ, вміст малата, аспартату та глутамату, а також мітохондріального транспорту, про що свідчило збільшення активності мітохондріальної креатинфосфокінази. Введення тіотриазоліну надавало значний антиоксидантний

ефект, що проявлялося в зниженні маркерних продуктів – АФГ і КФГ [95, 176, 453].

При артеріальній гіпертонії часто відзначається порушення ліпідного обміну (підвищення тригліцеридів і зниження холестерину, ЛПВЩ). У фізіологічних умовах окислення вільних жирних кислот (ВЖК) в міокарді дає близько 80% АТФ і тільки 10% утворюється при окислювальному фосфорилуванні в мітохондріях за рахунок аеробного гліколізу. Однак ВЖК в порівнянні з глюкозою є менш ефективним джерелом АТФ, враховуючи їх прогресуюче окислення в умовах оксидативного стресу [408]. Зміни обміну насичених (НЖК) і ненасичених жирних кислот (ННЖК) мають багатоплановий несприятливий вплив на такі метаболічні процеси: роз'єднання окисного фосфорилування, гальмування системи мітохондріальних ферментів, порушення транспортної функції мембрани [446, 463, 524]. В окремих клінічних спостереженнях показано диспропорцію рівня циркулюючих вільних жирних кислот, холестерину і тригліцеридів, що виражається в зниженні рівня ПНЖК і підвищенні концентрації НЖК і ліпопротеїдів високої і дуже високої щільності у хворих на ішемічну хворобу серця. При цьому автори відзначали, що маркерним показником початкової дисліпідемії є різке зростання плазмового рівня простагландинів і арахідонової кислоти, що є попередником ряду жирнокислотних медіаторів, запальних реакцій і впливають на енергетичні процеси клітин [38].

Іншим маркером патобіохімічних змін жирнокислотного обміну можуть бути еритроцитарні мембрани. Саме в фосфоліпідах еритроцитарних мембран дослідники зазначають значне зниження практично всіх ПНЖК (лінолевої, арахідонової, ліноленової, ейкозапентаєнової кислот), тому цей показник може бути використаний для визначення донозологічних дисліпідемічних розладів. Зміни обміну фосфоліпідів клітинних мембран в першу чергу спричинені порушенням їх транспорту в клітини. НЖК надходять в клітини пасивним транспортом не у вигляді тригліцеридних фосфоліпідів, у формі вільних ЖК. Гідроліз тригліцеридів відбувається при цьому не в клітині, а в плазмі крові. Разом

з тим, підвищення в крові рівня тригліцеридів є показником порушеного транспорту в клітини вільних НЖК [432, 439, 455, 417].

В більшості досліджень роль β -адреноблокаторів, діуретиків і антагоністів кальцію розглядається лише з точки зору антигіпертензивних засобів [192]. Однак останнім часом зростає кількість робіт, які вказують на їх дію в якості регуляторів окисних процесів в міокарді. Встановлено, що небіволол пригнічує перекисне окиснення ліпідів, зменшує утворення токсичного метаболіту 8-ізопростану в серці гіпертензивних щурів, модулюючи кардіопротекторну дію [334, 481, 55]. Антагоністи кальцію (ніфедипін), крім антигіпертензивного впливу, гальмують процеси атерогенезу за рахунок корекції ендотеліальної дисфункції, активації антиоксидантних механізмів, пригнічуючи порушення вуглеводного і жирнокислотного обміну [293,407].

Інгібітори АПФ проявляють позитивну дію щодо нормалізації жирнокислотного обміну плазми крові. Так, ангіолін і квінаприл збільшували вміст НЖК (міристинової, пальмітинової, стеаринової) і знижували ННЖК (арахідонової), що корелювало з антиоксидантними та кардіопротекторними показниками відновлення [121]. Аналогічний вплив здійснювали антагоністи рецепторів ангіотензину (ірбесартан) [122]. В свою чергу, антагоністи кальцієвих каналів не впливали на жирнокислотний обмін міокарду, а в комбінації із кверцетином мали достовірний вплив щодо ізольованого використання цих препаратів [256].

Флавоноїди і похідні жирних кислот (елагова кислота, кверцетин, рутин) крім метаболітотропного дії надавали і кардіопротекторний ефект [389, 403, 503]. Вітаміни-антиоксиданти відіграють захисну роль щодо пошкодження ендотеліальної стінки судин при гіпертензії та метаболічному синдромі [548]. Відзначено, що вітаміни D і E мають профілактичну дію відносно гіпотонії у вагітних [219, 349]. З фармакологічної точки зору вітаміни D і B₁₂ знижують утворення АФК в змінених мітохондріях, утворення малонового діальдегіду при гіпертензії та цукровому діабеті [372]. Кверцетин, крім судинорозширювального

ефекту, має антитромбоцитарну і антиоксидантну дію, впливає на окислювальний статус в органах-мішенях, пригнічує протеолітичні процеси [314, 388, 390].

У порівняльних дослідженнях відзначено переважаючу дію кверцетину та рутину над ніфедипіном у гіпертензивних тварин [410]. Поліфеноли також активують і підвищують ендотеліальний синтез оксиду азоту, збільшують рівень ендogenous антиоксиданту глутатіону, і пригнічують активність ферментів-продуцентів АФК, таких як НАДФН- і ксантин-оксидази [435]. Використання поліфенолів і похідних вітамінів покращує ендотеліальну функцію, викликає подальшу нормалізацію судинного тонуусу і загальний антигіпертензивний ефект, відновлює енергетичний баланс і активність АТФ-залежних ферментативних систем [382, 423].

Молекулярні механізми, за допомогою яких кверцетин регулює ренін-ангіотензинову систему, не зрозумілі, проте отримані дані підвищують роль антигіпертензивної дії цих сполук [447]. При цьому в інших дослідженнях показано, що судинорозширювальна дія кверцетину пригнічується деякими антагоністами кальцій-залежних калієвих каналів (iberiotoxin) [238]. і антагоністами кальцію (нефедипін) [449]. До метаболітичних препаратів відноситься флавоноїд кверцетин – похідне фенолів, який проявляє антиоксидантну, мембраностабілізуючу, гіпохолестеринемічну, антитоксичну дію, нормалізує функцію печінки, обмін речовин в організмі [28, 86]. Розроблена нова лікарська форма кверцетину для внутрішньовенного введення – корвітин, який проявляє виражену антиоксидантну дію, пригнічує активність мембранозв'язувального ферменту ліпооксигенази, сприяє синтезу оксиду азоту, у хворих на гострий інфаркт міокарда зменшує розміри пошкодження серцевого м'яза, покращує насосну функцію серця [118, 128].

Кардіопротекторні властивості характерні для вітчизняного метаболітного препарату тіотриазоліну, що проявляє різнобічну фармакологічну активність і широко застосовується в клінічній практиці для лікування ішемічної хвороби серця та інших захворювань [12, 155].

За останні роки метаболітні препарати (триметазидин, тіотриазолін, коензим Q₁₀, інозит та інші) почали широко застосовувати для лікування серцево-судинних захворювань, переважно ІХС, інфаркту міокарда, серцевої недостатності [5, 105, 118, 125, 129]. До антиоксидантів належать рослинні поліфеноли, серед яких найбільш активними є елаготаніни і, зокрема, їх похідна – елагова кислота [317]. Елагова кислота має широкий спектр дії - їй притаманна антимуtagenна, антиканцерогена, активність [183, 400]. Елагова кислота має виразну кардіопротекторну дію і застосовується при лікуванні інфарктів міокарду [326, 327, 423]. Метаболічний препарат елагова кислота здійснює негативний іотропний вплив на міокард, регулює кальцієвий обмін кардіоміоцитів та активність NO-синтази, має високу α -амілазну і АПФ-інгібуючу активність, а також здійснює мембраностабілізуючу дію [324, 325, 327, 336, 396, 411, 458, 503]. Елгацин має виражений пригнічувальний вплив на процес утворення ОН-радикалів порівняно з флавоноїдами, виявляє гіполіпідемічну, антиатерогенну, антиаритмічну, антиішемічну, антиангінальну та помірну гепатопротекторну дію [138]. Кардіопротекторний вплив елгацину забезпечується мембранопротекторною дією на рівні плазматичної і мікросомальної мембран за рахунок інактивації неферментативних каталізаторів ПОЛ [174].

У науковій літературі є одиничні дослідження про ефективність метаболітних препаратів при сумісному застосуванні з антигіпертензивними лікарськими засобами для лікування АГ. У цьому аспекті заслуговує на увагу дослідження Єни Л.М. і Грушевської В.М, котрі встановили, що тривале (9-місячне) комбіноване застосування еналаприлу та метопрололу у хворих віком 70-89 років з АГ 1-2 ступеня та ХСН зі збереженою систолічною функцією або без неї сприяє пониженню АТ за рахунок зменшення об'ємного кровоплину та зниження частоти серцевих скорочень, нормалізуючи інші показники діяльності серця і стану гемодинаміки. Додаткове призначення препарату метаболічної дії триметазидину сприяло збільшенню ФК на 9,1% (контрольна група – 3,7%), нормалізації показника співвідношення максимальної швидкості раннього (Е) та пізнього (А) наповнення ЛШ (Е/А) на 18,4% (контрольна група – 7,4%). У хворих з АГ

нормалізувалися показники діяльності серця та стану гемодинаміки: кінцевий систолічний розмір ЛШ та його індекс, кінцевий систолічний об'єм та його індекс, фракція передньо-заднього скорочення ЛШ, ізовольюмічне розслаблення ЛШ та інші [71].

Що торкається коензиму Q_{10} , то даний метаболітний препарат в дозі 60 мг на добу у жінок з АГ та високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень і ХСН на фоні терапії основного захворювання сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження, покращенню когнітивних функцій, підвищенню працездатності, покращенню якості життя [172].

Актуальним напрямком фармакології й фармації є створення й впровадження в медичну практику кардіопротекторів, тобто лікарських засобів, які усувають порушення клітинного метаболізму, іонного гомеостазу й функцій мембран кардіоміоцитів, попереджаючи розвиток незворотних наслідків у міокарді.

1.4. Значення квантово-фармакологічних досліджень препаратів для вивчення фармакологічних ефектів і порівняльний аналіз антигіпертензивних і метаболічних засобів з точки зору їх хімічної структури

Прогрес у розвитку квантової хімії, фізики і механіки, молекулярної біології, комп'ютерних технологій заклав теоретично-методичні засади та сприяв розвитку досліджень нової науки – квантової фармакології. За останні роки фізики, хіміки, провізори, фармакологи почали використовувати квантово-хімічні методи з метою пошуку нових оригінальних лікарських засобів, а також вивчення механізму дії препаратів з метою оптимізації лікування різних захворювань [159, 160, 531].

Основні положення наукових досліджень з квантової фармакології можна визначити в таких напрямках: вивчення квантово-хімічної структури лікарських засобів, встановлення зв'язку між хімічною структурою та активністю речовин різного походження (QSAR), встановлення ролі розчинника в механізмі дії лікарських засобів, а також фармакофорів лікарських засобів – необхідного

просторового розташування молекулярних фрагментів, що забезпечують структуру, фізико-хімічні та квантово-фармакологічні властивості, які, в свою чергу, обумовлюють фармакологічну активність речовини. Суттєве значення квантова фармакологія надає розробці *de novo* дизайну лікарських засобів, встановленню білок-лігандних взаємодій для вивчення реакцій між лікарськими засобами та біомолекулами людини. Всі ці аспекти дослідження з квантової фармакології направлені на вивчення ключових механізмів дії лікарських засобів з метою ціленаправленого синтезу і впровадження у медичну практику нових, високоефективних і безпечних лікарських засобів для лікування та профілактики різних захворювань і невідкладних станів [107, 522].

Розробку нових лікарських засобів проводять за допомогою комп'ютерного моделювання з використанням сучасних програм провести ґрунтовні дослідження квантово-механічних, фізико-хімічних, квантово-хімічних властивостей їх молекули, провести всебічне вивчення фармакологічних та токсикологічних властивостей серцево-судинних засобів. Квантова фармакологія дозволяє також вивчати механізми дії серцево-судинних засобів, встановити прогноз фармакологічної активності з виявленням найбільш вираженої фармакодинамічної ефективності та лікувальної активності нових сполук, що також сприяє значному прискоренню досліджень у цьому напрямку науки [163,164,196].

Отримані сучасні квантові дослідження дозволяють вивчити структурні параметри для встановлення фармакологічних властивостей різних молекул. Отримані результати, які впливають на фармакологічну активність та розвиток можливих побічних реакцій на серце та серцево-судинну систему, дають можливість прогнозувати властивості лікарських засобів, визначати ймовірний механізм дії активних сполук за рахунок вивчення різних дескрипторів, встановлювати взаємозв'язок структури з активністю [278, 375].

Кількісне співвідношення структура-активність вивчає взаємозв'язок між молекулярною структурою та біологічною активністю моделі аналогів агоністів β -адренорецепторів на основі триптаміну. Кількісне моделювання гіпотетичного центра зв'язування адренорецептора, має порожнини з різним вкладом стеричних

та електростатичних взаємодій. Аналіз молекулярних полів (Comparative Molecular Field Analysis, CoMFA) ґрунтується на спостереженні взаємодії β -адренорецепторів з мішенями та визначається міжмолекулярними ефектами і значною мірою залежать від просторових особливостей, форми молекул [348, 374].

Розрахований дипольний момент молекули антигіпертензивного препарату лізиноприл свідчить про її високу полярність та пояснює відсутність перетворень цього медикаменту у печінці та виведення нирками у незмінному вигляді. Найбільша електронна густина лізиноприлу оточує електронегативні атоми кисню і азоту, в меншому ступені – атоми вуглецю, вона майже відсутня біля карбоксильних та карбонільного атомів вуглецю. Розрахунки молекули лізиноприлу дозволили встановити, що електронодонорним центром у нього є аміногрупа у складі лізинового фрагменту, а електроноакцепторним – карбонільна група. Місцями протонування в дослідженій молекулі є карбонільні атоми кисню та атом азоту аміногрупи. Лізиноприл можна віднести до м'яких реагентів, найбільш імовірно молекула буде реагувати з іншими м'якими реагентами в організмі – лужними амінокислотами та ароматичними сполуками (як відомо, в активному центрі АПФ лізиноприл взаємодіє з залишками гістидину). Електронодонорним центром в молекулі лізиноприлу є аміногрупа в складі лізинового фрагменту, а електроноакцепторним – карбонільна група. Наявність атомів азоту та кисню сприяє поляризації молекули лізиноприлу, про що свідчить значення дипольного моменту, та зумовлює відсутність метаболізму цього лікарського засобу в печінці [74]. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей молекул карведилолу свідчить, що найбільші негативні заряди мають атоми кисню гідроксильної групи, карбазол-4-ілокси-групи, метокси-групи, фенокси-групи, а також атоми вуглецю (крім тих, що пов'язані з киснем) мають з негативними зарядами. Крім цього, молекула карведилолу проявляє як нуклеофільні, так і електрофільні властивості. Розраховане значення дипольного моменту молекули карведилолу (2,05 дебай) свідчить про її гідрофільність. Найбільша електронна густина оточує електронегативні атоми кисню і азоту, у меншій ступені – атоми вуглецю. Розраховане значення жорсткості даної молекули

карведилолу відноситься до м'яких реагентів. Активно цей бета-адреноблокатор буде взаємодіяти з м'якими речовинами лужного характеру – лужними амінокислотами, ненасиченими і ароматичними сполуками [75].

У клінічній фармакології кожного препарату у терапевтичній дозі розрізняють періоди напіввиведення та ступені метаболізму у печінці та інших органах. Проведеними дослідженнями встановлено, що ефективність адреноблокаторів залежить від їх фізико-хімічних властивостей. Квантово-фармакологічні властивості встановлені в атенололу, метопрололу, пропранололу і карведилолу. Розрахунки геометричних, електронних та енергетичних параметрів їх молекул виконано у водному розчині, оскільки відомо, що ці параметри різняться у кожному середовищі. Це впливає на ефективність сольватації-десольватації для переважної кількості хімічних та біохімічних процесів, наприклад, для утворення водневих зв'язків. Особливості взаємодії лікарських засобів з адренорецептором можуть бути описані різними квантово-хімічними показниками. Згідно аналізу розподілу зарядів на атомах β -адреноблокаторів пропранололу, атенололу, метопрололу, карведилолу найбільший вклад в енергію міжмолекулярних взаємодій у водному середовищі дає електростатична взаємодія [76].

Рентгеноструктурний аналіз лікарських засобів та адренорецепторів на підставі кристалізації структури дозволяє визначити конформацію, стабілізацію клітинної мембрани. При математичному моделюванні залежності між фармакологічною активністю (блокада альфа_{1A}-адренорецепторів) та 50 квантово-хімічними показниками 19 апорфінових похідних встановлена багатофакторна функціональна залежність показника зв'язування речовини з альфа_{1A}-адренорецептором від зарядів на атомах карбону молекул апорфінів та таких топологічних дескрипторів, як валентні ступені, топологічний діаметр, загальна зв'язаність та індекс Вінера [161].

Інший підхід полягає в дослідженні та порівнянні квантово-фармакологічних властивостей відомих лікарських засобів для молекул бета-адреноблокаторів. У структурі молекул атенололу, метопрололу та бісопрололу наявний внутрішньо-молекулярний водневий зв'язок, відсутній в молекулі пропранололу. Досліджені

молекули можуть мати щонайменше дві стабільні конформації з таким зв'язком. Молекули бета-адреноблокаторів мають спільний фрагмент. Геометричні параметри фрагменту цих лікарських (відстані між атомами та значення кутів між зв'язками), а також значення електростатичного потенціалу на їх атомах є схожими у різних препаратів, що дає підставу вважати саме цей фрагмент важливим для вивчених препаратів бета-адренорецепторів [165].

Вивчено 37 похідних для розробки нових біологічно активних інгібіторів активності реніну за допомогою QSAR. Майже в усіх видах антиангінальних препаратів важливу роль відіграє взаємодія цих медикаментів з ліпофільними компонентами рецептора. Також враховуються гідрофобна та електронна взаємодія препаратів з іншими компонентами мембрани. Проведені дослідження методом QSAR встановлено, що інгібітори АПФ проявляють як ліпофільні, так і електронні властивості.

Переважно, антигіпертензивні препарати проявляють важливий вплив на гідрофобні взаємодії [295, 428].

Дослідження антагоністів α_{1A} -адренорецепторів виявили фармакологічну протиаритмічну активність 12 лігандів на основі фармакофорної моделі. Статистичний аналіз CoMSIA (порівняльний аналіз індексів молекулярної подібності), виконаний для цієї моделі, враховував електростатичні, гідрофобні взаємодії між лігандами та активними центрами рецептора, а також утворення водневих зв'язків [556].

Незважаючи на досить значну вільну енергію сольватації карведилолу, даний препарат має великий розгалужений N-алкільний радикал і більше значення площі поверхні гідрофобної частини у порівнянні з іншими молекулами, що приводить до посилення гідрофобних взаємодій з гідрофобними ділянками β -адренорецептора у випадку карведилолу. Підвищена гідрофобність зумовлює слабку розчинність карведилолу у воді та високу – у ліпідах. Завдяки підсиленій взаємодії з адренорецептором ефективна доза карведилолу є на порядок нижчою, ніж інших бета-адреноблокаторів, навіть з урахуванням досить низької біодоступності. Зниження біодоступності карведилолу порівняно з атенололом, метопрололом та

пропранололом зумовлене підвищеним рівнем метаболізму при першому проходженні через печінку, що також пов'язано з гідрофобністю препарату. Розрахунок квантово-фармакологічних параметрів молекул бета-адреноблокаторів у водному середовищі, дослідження гідрофобної взаємодії з рецепторами дозволять створити теоретичну базу для розробки нових поколінь більш ефективних та безпечних лікарських засобів та підвищення ефективності лікування АГ [76].

За рахунок постійного прогресу у квантово-фармакологічних дослідженнях збільшуються можливості у методах та підходах по вирішенню одного із фундаментальних завдань фармакології вивчення первинної фармакологічної реакції.

1.5. Експериментальні моделі артеріальної гіпертензії

Існують різноманітні експериментальні методи дослідження, які зумовлюють вивчення патогенезу розвитку АГ у людини, і тварин [166, 321]. З метою поглибленого вивчення етіології та патогенезу артеріальної гіпертензії слід розробити експериментальні моделі, що сприятиме впровадженню ефективніших методів фармакологічної корекції даної патології. Останніми роками вчені світу розробляють моделі на різних тваринах і вивчають не тільки патогенетичні механізми розвитку АГ, але й вплив різних екзогенних та ендогенних агентів, в тому числі лікарських засобів, на артеріальний тиск, зміни у функції та обміні речовин при цьому патологічному стані [63, 162, 376].

Дослідниками виведені спеціальні трансгенні лінії щурів з артеріальною гіпертензією, що є адекватною моделлю даного захворювання у людей. Тварини з цією патологією народжуються, тобто успадковують її генетично. Таке досягнення значно розширило можливості експериментального вивчення як патогенетичних механізмів розвитку артеріальної гіпертензії, так і засобів її фармакотерапії [203, 255, 382]. Найбільш вивченими є лінії HICAP, SHR, SHR/stroke-prone (SP), Lyone та лінія чутливих до солі щурів Dahl. Однак, слід визнати, що незважаючи на безумовну важливість всіх генетичних досліджень, що проводяться на щурах, вони ще наблизили нас до розуміння генетичної природи АГ у людини [9, 209, 450].

Характеристика головних моделей експериментальної гіпертензії у тварин наведена в табл. 1.1. [21, 226, 319, 443 ,454].

Таблиця 1.1

Експериментальні моделі артеріальної гіпертензії у щурів

Вид щурів	Мета використання
1	2
Спонтанно гіпертензивні щури – Spontaneously hypertensive rats (SHRs)	Вивчення патогенезу розвитку артеріальної гіпертензії та змін у серцево-судинній системі, інших органах при даній патології, в тому числі під впливом лікарських засобів
Схильні до інсульту спонтанно гіпертензивні щури – Stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP)	Дослідження патогенезу артеріальної гіпертензії, частоти смертності від інсульту при цій патології, змін в інших органах.
Гіпертензія у щурів, викликана збільшенням вживання NaCl Dahlsalt-sensitive rat (DSS)	Встановлення генетичних механізмів розвитку артеріальної гіпертензії у щурів з артеріальною гіпертензією, яка викликана надлишком солі в організмі, а також порушенням обміну вуглеводів та ліпідів, що сприяє розвитку діабету.
Генетичні лінії трансгенних щурів (TGR (mREN2)27)	Вивчення генетичних змін у внутрішніх органах внаслідок високого артеріального тиску, ролі ренін-ангіотензивної системи, що впливає на регулювання кров'яного тиску.

Продовження таблиці 1.1

1	2
Borderline hypertensive rat (BHR)) – Щури з граничною гіпертензією	Визначення ролі генетичних і гормональних факторів, що впливають на зміни у серцево- судинній системі та інших органах.
Щури з ожирінням Zucker – Obese Zucker rats	Дослідження ролі ожиріння, гіперглікемії, гіперінсулінемії, функції нирок у розвитку артеріальної гіпертензії.
Щури лінії Вістар – Wistar Ottawa Karlsburg W (WOKW)	Встановлення ролі метаболічного синдрому, гіперінсулінемії у розвитку артеріальної гіпертензії.
Щури лінії Вістар Kyoto – Wistar Kyoto rat (WKY)	Порівняльний аналіз ролі артеріального тиску у виникненні змін в міокарді, судинах та інших органах при патології.
Щури лінії Sprague-Dawley – Sprague-Dawleyrats (SDR)	Вивчають зміни в серцево- судинній системі та інших органах при даній патології.

Патогенез спонтанної артеріальної гіпертензії у щурів (spontaneously hypertensive rats (SHRs) у значній мірі зберігає подібність з патофізіологічними механізмами артеріальної гіпертензії людини. Аналіз даних літератури показав, що

існує декілька трансгенних ліній тварин для моделювання експериментальної гіпертензії у тварин [201, 204]. Основними тваринами для вивчення есенціальної спонтанної артеріальної гіпертензії є лінії SHR щурів, які отримують шляхом схрещення 2 трансгенних штабів. Один з них має ендogenous промотор людського ангіотензиногену, а інший – ендogenous промотор людського реніну. У таких щурів швидко розвивається гостра гіпертензія з підвищенням систолічного тиску до 200 мм рт ст [206, 464].

На ранніх стадіях артеріальної гіпертонії спостерігають зміни у функції серцево-судинної системи (підвищений ударний та хвилинний серцевий викид, загальний периферичний опір судин, гіпертрофію міокарда). Мають місце зміни в обміні речовин у серцевому м'язі, судинах, нирках, печінці, центральній нервовій системі та інших органах [39, 553].

Гіпертрофія лівого шлуночка у щурів з спонтанною артеріальною гіпертензією лінії SHR супроводжується морфологічною перебудовою міокарда з гіпертрофією кардіоміоцитів, мітохондрій та периваскулярним фіброзом коронарних артерій [171, 206]. При артеріальній гіпертензії виникають структурні зміни судин, які проявляються потовщенням судинної стінки та звуженням просвіту судин, частіше дрібних артерій та артеріол. Такі зміни призводять до збільшення опору кровотоку навіть у стані максимальної дилатації судин. Дослідження структури артеріальної стінки показало, що співвідношення діаметра люмена у щурів лінії SHR значно вище, ніж у цих тварин лінії WKY [316].

Моделі ішемії головного мозку щурів класифікують на глобальні і координаційні та на незворотні і зворотні. Для відтворення реперфузійного пошкодження в дослідах використовують зворотну координаційну модель ішемії. Реперфузійне пошкодження здатне розвиватися в пацієнтів, які перенесли інсульт. Також поширена модель із залученням спонтанно гіпертензивних щурів (SHR). Досліджують наступні показники: гіпотермія, гіперглікемія, артеріальний тиск. На ступінь ішемічного ушкодження нейронів впливає переохолодження. Визначення ступеня пошкодження внаслідок ішемії мозку здійснюється за допомогою гістологічного фарбування та магнітно-резонансної томографії, за рахунок якої

отримують інформацію щодо обсягу ураження. Моделі дозволяють вивчити ефективність нейропротекторного лікування після інсульту [525].

Схильних до інсульту спонтанно гіпертензивних щурів (stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHRSP)) використовують для індукційної моделі інсульту великих артерій. SHRSP є адекватною моделлю для вивчення інсультів людини. Звертається увага на генетичні фактори, що призводять до судинних пошкоджень, в тому числі мозку [186].

Важливу роль у регулюванні артеріального тиску має вплив окисного стресу. Координаційна модель реперфузійного інсульту викликана шляхом введення ендотеліну-1 щурам SHR. Стимуляція ангіотензин II 2 типу рецептора (angiotensin II type 2 receptor (AT2R)) показала нейропротекторний вплив. AT2R потребує подальших досліджень, тому що дозволяє стати терапевтичною мішенню для лікування інсульту [254]. Виведена лінія щурів, яка отримала назву схильні до інсульту спонтанно гіпертензивні щури (Stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP)). Для цієї лінії характерні частіші випадки смерті від інсульту, високі показники артеріального тиску, цереброваскулярні ураження. Застосовують цю модель для експериментального вивчення профілактики інсульту. Гіпертрофія стінки судин при цій патології призводить також до підвищення судинного опору, що зумовлює погіршення їх функціональної гнучкості та підвищення розвитку тромбозу, нефросклерозу, крововиливу у мозок тощо. Вищезазначені лінії використовують в експериментальних дослідженнях для вивчення патогенезу артеріальної гіпертензії та для розробки методів профілактики гіпертонічної хвороби [254].

У світовій літературі використовують також модель експериментальної гіпертензії, яку викликають годуванням щурів додаванням до їжі підвищеної кількості NaCl (Dahlsalt-sensitive rat (DSS)). У DSS тварин після застосування дієти з високим вмістом солі (8% NaCl) розвивається артеріальна гіпертензія. Генетичні механізми сіль-чутливої гіпертонії недостатньо вивчені. Після 4 тижнів дієти з високим вмістом NaCl у DSS на 60 % збільшилися показники систолічного артеріального тиску. Діабет є фактором ризику розвитку ішемії міокарда та

коронарного атеросклерозу. Глюкагон-подібний пептид-1 регулює метаболізм глюкози, тому що здатний поліпшувати контроль глікемії у пацієнтів з діабетом II типу. Застосування глюкагон-подібного пептиду-1 тваринам DSS дозволяє частково відновлювати функцію ендотелію в ізольованих кільцях аорти. У DSS гіпертензивних щурів спостерігається також зниження показників ниркової протеїнурії і альбумінурії. DSS є моделлю для вивчення ниркової недостатності та діастолічної дисфункції серця, що характеризується гіпертрофією лівого шлуночка. У DSS спостерігали гіпертрофію міокарда, спричинену порушенням окислення жирних кислот і стимулюванням інсуліном споживання глюкози [359].

У даному розділі описані сучасні дані про значення гіпертрофії міокарда у розвитку артеріальної гіпертензії та вплив на серце антигіпертензивних засобів. Гіпертрофія міокарда спричинена підвищеним артеріальним тиском і веде до серцевої недостатності викликаючи зміни біохімічних й морфологічних процесів у кардіоцитах. Антигіпертензивні препарати понижують артеріальний тиск та дещо нормалізують негативні порушення в міокарді та суднах. Поєднання введення метаболічних препаратів (мексидол, мексикор, триметазидин, мілдронат, таурин, гліцин, інозит, аргінін, глутаргін; коензим Q₁₀ та інших широко застосовується у клінічній практиці. Подібні дослідження проводяться в ДУ «Національний центр «Інститут кардіології імені академіка Д.М. Стражеска НАМН України», ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», ДУ «Інститут геронтології НАМН України». Теоретичне та експериментальне обґрунтування доцільності поєднання ангіоліну, елгацину в комплексному лікуванні артеріальної гіпертензії за умов сумісного застосування з медикаментами різного механізму дії та хімічної структури – небівололом, периндоприлом, ніфедипіном, індапамідом - є актуальним

Дослідження з квантової фармакології дозволяє розробляти нові лікарські засоби за допомогою комп'ютерного моделювання з використанням сучасних комп'ютерних програм. Уже сьогодні вивчення квантово-механічних, фізико-хімічних, квантово-хімічних властивостей молекул серцево-судинних, вітамінних, антиангінальних

препаратів дозволяє провести вивчення їх всебічно фармакологічних, молекулярних та токсикологічних властивостей, встановити прогноз активності з виявленням найбільш вираженої фармакодинамічної ефективності та лікувальної активності нових сполук. Це новий ефективний напрям сучасної фармакології.

Уже сьогодні у наукових лабораторіях Фізико-хімічного інституту імені О.В. Богатського НАН України, Інституті органічної хімії НАН України, Інституті хімії поверхні імені О.О. Чуйка НАН України, в ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» та інших проводяться дослідження у цьому напрямку.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика експериментальних тварин. Методи дослідження

Для досягнення поставленої мети та задач досліджень були використані дві лінії щурів – нормотензивні щури лінії Wistar-Kyoto і щури зі спадковою індукованою стресом артеріальною гіпертензією лінії CICAГ (ISIAH). Артеріальна гіпертензія у щурів (АГ) є експериментальною моделлю, що за патогенетичними механізмами найбільш відповідає АГ у людей.

Початкова маса щурів обох ліній становила 170–220 г. Дослідні тварини утримувались на стандартному раціоні віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за умов постійного світлового періоду, вологості та доступу до стандартного харчового раціону і води згідно з методичними рекомендаціями Державного експертного центру МОЗ України та перегляду ЕС-GSP. До експериментальних досліджень не залучалися тварини, що не пройшли необхідний карантин та акліматизацію або використовувалися в інших дослідженнях. Перед початком проведення експериментів щури акліматизувалися до умов віварію не менше 14 діб. Відібраних та попередньо індивідуально позначених тварин розподіляли на групи за методом випадкового вибору з використанням таблиці випадкових номерів. Тварин розміщували окремо в спеціалізованих клітках з термопластика та металевої ґратки з постійним доступом до скляної автопоїлки.

Алгоритм проведення експериментів полягав у дослідженні патобіохімічних та ультраструктурних змін при артеріальній гіпертензії, вивченні гіпотензивної та органопротекторної дії лікарських засобів за умов ізолюваного і комбінованого введення. Алгоритм дослідження за кількісних розподілом тварин, дослідними групами та дозами препаратів наведено у таблиці 1. Всього у дослідження включено 16 груп щурів, з яких група нормотензивних щурів являлася контрольною щодо патологічних змін при гіпертензії, а групи з ізолюваним

введенням препаратів (6 груп) були контролем для груп комбінованої дії лікарських засобів.

Таблиця 2.1

Алгоритм проведення експериментального дослідження

Група	Препарат	Кількість тварин	Доза препарату, мг/кг
1	2	3	4
Нормотензивні щури лінії Wistar-Kyoto	-	40	-
Гіпертензивні щури лінії HISAГ	-	30	-
	<i>Ізольоване введення</i>		
	Небіволол	20	1,0
	Ангіолін	20	5,0
	Елгацин	20	1,0
	Периндоприл	20	1,0
	Ніфедипін	20	20,0
	Індапамід	20	20,0
	<i>Комбіноване введення</i>		
	небіволол+ангіолін	20	1,0/5,0
	небіволол+елгацин	20	1,0/1,0
	периндоприл+ангіолін	20	1,0/5,0
	периндоприл+елгацин	20	1,0/1,0
	ніфедипін+ангіолін	20	20,0/5,0
	ніфедипін+елгацин	20	20,0/1,0
	індапамід+ангіолін	20	20,0/5,0
	індапамід+елгацин	20	20,0/1,0

Застосовувались препарати; небіволол (ТЕВА – Угорщина), периндоприл (Ріхтер – Польща), ніфедипін (Дарниця – Україна), індапамід (Хемофарм – Україна), ангіолін – (НВО «Фарматрон» - Україна), елгацин (ЗАТ НВЦ „БХФЗ” – Україна), хімічні та біохімічні реактиви фірми «Sigma» (США).

Лікарські засоби вводили тваринам зондом в шлунок у вигляді розчину впродовж 60 днів. Виведення дослідних щурів з експерименту здійснювали шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Всі експериментальні маніпуляції проведено відповідно до правил “Regulations on the animal use of in research biomedical research”, “European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes”, “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”.

Систолічний артеріальний тиск (АТ) вимірювали методом плетизмографії за допомогою приладу «Transonic Animal Research Flowmeter T-106 Series» («Transonic Systems Inc.», США) тричі на хвостовій артерії щурів з усередненням отриманих результатів.

Осмотична резистентність еритроцитів (ОРЕ) – це показник, що характеризує проникність еритроцитарних мембран і дає змогу оцінити ранні зміни у мембранних процесах клітин. ОРЕ визначали за методом Дейсі, принцип якого полягає в зміні ступеня гемолізу еритроцитів (у відсотках) у серії забуферених гіпотонічних розчинів натрію хлориду від 0,5% до 0,1% (рН 7,4). Гемоліз еритроцитів встановлювали на фотометрі [19]. Найменш стійкі клітини лізуються у 0,5 – 0,45% розчинах, а найстійкіші у 0,35 – 0,1% розчинах. Збільшення кількості еритроцитів, лізованих у низьких концентраціях NaCl, свідчить про зниження ОРЕ, тобто посилення проникності мембран. Перерозподіл лізованих клітин у бік вищих концентрацій засвідчує підвищення резистентності і, відповідно, зниження проникності клітинних мембран. Найбільш показовими є дані, отримані в 0,4% розчині натрію хлориду. Враховуючи ці дані, робили висновки про рівень стійкості еритроцитарних мембран.

Вивчення якісного та кількісного жирнокислотного складу ліпідів тканин міокарда, печінки та нирок експериментальних щурів проведено методом

газорідинної хроматографії. Ідентифіковано 9 найбільш інформативних жирних кислот (ЖК): насичених – C14:0 миристинова, C15:0 пентадеканова, C16:0 пальмітинова, C17:0 маргарінова, C18:0 стеаринова – і ненасичених; C18:1 олеїнова, C18:2 лінолева, C18:3 ліноленова і C20:4 арахідонова. Розділення жирних кислот здійснювали на хроматографі з полум'яноіонізаційним детектором в ізотермічному режимі «Цвет-500» (Росія). Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримання піків стандартних ЖК. Кількісну оцінку ЖК ліпідів тканин міокарда, печінки та нирок щурів проводили методом нормування площин піків етильованих похідних ЖК і визначали їх склад у відсотках [465]. Зважаючи на статистичну похибку проводили аналіз жирнокислотного обміну за біохімічними класами ЖК (НЖК, ННЖК, ПНЖК).

Характерним проявом оксидативного стресу є поява пептидних молекул різної довжини внаслідок вільнорадикального окиснення пептидних зв'язків та радикалів. Для кількісної оцінки цих змін проведено визначення рівня молекул середньої маси (МСМ) в гомогенатах тканин міокарда. Метод визначення МСМ базується на осадженні білків з 10% розчином трихлороцтової кислоти з наступним центрифугуванням і визначенням абсорбції світла супернатантом, в 10 разів розведеним дистильованою водою. Завдяки наявності в структурі МСМ пептидних зв'язків, у тому числі і циклічних амінокислот, вміст МСМ може бути встановлено з реєстрації викликаного ними ефекту поглинання монохроматичного світлового потоку. При цьому визначалися три фракції МСМ з довжиною поглинання хвилі 280, 272 і 254 нм. Визначали ступінь спонтанної і метал-каталізованої модифікації білка за методикою В. Halliwell (1999) [298].

Виділення мітохондрій із гомогенатів тканин серця проводили методом диференціального центрифугування на рефрижераторній центрифугі «Sigma 3-30k» («Sigma Laborzentrifugen GmbH», Німеччина) при температурі +4°C. Мітохондріальну фракцію виділяли з 10-кратного обсягу середовища, що містить (у ммоль): сахарози – 250, трис-НСІ-буфера – 20, ЕДТА – 1 (рН 7,4). Для очищення мітохондріальної фракції від великих клітинних фрагментів попередньо проводили

центрифугування протягом 7 хв при 1000 g, а потім супернатант повторно центрифугували протягом 20 хв при 16000 g.

У мітохондріальній фракції визначали ступінь окислювальної модифікації білків (ОМБ) за реакцією взаємодії окислених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням альдегідфенілгідразонів (АФГ), що мають максимум поглинання при 270 нм, і кетонфенілгідразонів (КФГ), з максимумом поглинання при 363 нм. Результати виражали в умовних одиницях оптичної щільності в перерахунку на загальний білок з урахуванням коефіцієнта розведення проби [298]. У безбілковому екстракті мітохондрій тканини серця проводили кількісне визначення вмісту аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ і АМФ) методом тонкошарової хроматографії на пластинах «Силуфол» (Чехія). Після поділу в рухомій фазі, що складається з диоксану, ізопропанолу, води й аміаку (у співвідношенні 4:2:4:1), нуклеотиди ідентифікували в ультрафіолетовому світлі (260 нм) за рівнем поглинання світла елюатами. Результат розраховували за калібрувальної кривої і виражали в мкмоль на грам тканини.

Для поглибленого аналізу стану енергозабезпечення міокарда розраховували додаткові показники енергетичного обміну з урахуванням співвідношення фракцій аденілових нуклеотидів:

- енергетичний заряд (ЕЗ) = $\text{АТФ} + 1 / 2\text{АДФ} / \text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ}$;
- енергетичний потенціал (ЕП) = $\text{АТФ} / \text{АДФ}$;
- індекс фосфорилювання (ІФ) = $\text{АТФ} / \text{АДФ} + \text{АМФ}$;
- термодинамічний контроль дихання (ТКД) = $\text{АДФ} / \text{АМФ}$.

Визначення вмісту лактату в мітохондріях проводили за методом Хохорста [313].

В якості інтегрального показника системної мітохондріальної дисфункції використовували процес відкриття гігантських мітохондріальних пор (МП), виділених з тканини серця експериментальних тварин. Для цього фрагмент міокарда щурів ретельно промивали охолодженим 0,9% розчином KCl (3-4°C), подрібнювали і гомогенізовували в 10-кратному обсязі середовища (в ммоль): сахарози – 250, трис-HCl-буфера – 20, ЕДТА – 1 (рН 7,4). Мітохондрії виділяли

методом диференціального центрифугування при температурі 4°C. Спочатку гомогенат центрифугували 7 хвилин при 700g для осадження клітинних фрагментів. Потім супернатант центрифугували повторно 15 хвилин при 11000 g. Отриманий осад мітохондрій, суспендованих в невеликому обсязі середовища виділення (але без ЕДТА), зберігали в льоді при температурі від 0°C до +1°C. Для реєстрації відкриття МП в інкубаційну суміш, яка складалася з 120 ммоль KCl, 0,5 ммоль KH_2PO_4 , 2 ммоль глутамату, 1 ммоль малата, 20 ммоль трис-HCl-буфера (pH 7,4), вносили суспензію мітохондрій.

Зміни бар'єрної функції мітохондріальних мембран визначали спектрофотометрично як зниження поглинання світла при 540 нм, викликане набуханням мітохондрій. Процес індукували внесенням до інкубаційного середовища 50 мкмоль Ca^{2+} . Відкриття МП супроводжувалося набуханням мітохондрій і виходом Ca^{2+} в перимітохондріальний простір після Ca^{2+} перевантаження органел. Зниження оптичної щільності (ОЩ) в досліджуваних зразках характеризувало інтенсивність процесу відкриття МП.

Для електронномікроскопічних досліджень матеріалом слугував міокард лівого шлуночка серця і правого передсердя. Фрагменти міокарда фіксували 1% розчином OsO_4 на веронал-ацетатному буфері. Зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації (70–100%) та ацетоном. Заливали у суміш епону та аралдиту, згідно із загальноприйнятою методикою. Напівтонкі та ультратонкі зрізи з блоків отримували на ультратомах LKB (Швеція) та Reichert (Австрія). Ультратонкі зрізи контрастували 2% розчином уранілацетату та цитратом свинцю [438].

Ультратонкі контрастовані зрізи досліджували під електронним мікроскопом ПЕМ-125K при збільшеннях 6–40 тисяч. Стереологічні показники отримували за допомогою програми KAPPA та програмного забезпечення Carl Zeiss (AxioVision SE64 Rel.4.9.1). Морфометрично оцінювалися наступні показники: міокарда – об'ємна щільність міофібрил і мітохондрій та їх співвідношення в кардіоміоцитах; кількість мітохондрій в одиниці площі кардіоміоцита і площа їх зрізу; довжина саркомерів; діаметр каналців саркоплазматичної сітки.

Квантово-фармакологічні молекулярні структури небівололу, індапаміду, ніфедипину та периндоприлу досліджували за допомогою таких показників: енергія сольватації, вільна енергія у водному розчині з урахуванням ефектів сольватації-десольватації, енергія молекулярних орбіталей та значення дипольного моменту встановлювали за допомогою теорії функціоналу густини [341]. з використанням гібридного функціоналу B3LYP [193] у неемпіричному базисі 6-31G(d,p) з поляризаційними функціями та сольватаційної моделі IEF PCM програмного пакету GAMESS [472]. Розрахунки взаємного розташування усіх атомів у просторі, при якій молекула має найменший рівень енергії, проводили напівемпіричним методом PM3. Вивчали відстань між атомами (Å); розміри кутів між зв'язками (°); розподіл електронної густини зовнішніх валентних електронів; розподіл електростатичного потенціалу в молекулі; загальну енергію напруги молекули (ккал/моль); енергію зв'язування (ккал/моль); електронну енергію (ккал/моль); енергію між'ядерної взаємодії (ккал/моль); теплоту утворення (ккал/моль); заряди на атомах (од. заряду); значення дипольного моменту молекули (дебай); локалізацію та енергію вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вакантної (НВМО) молекулярних орбіталей (eV); значення абсолютної жорсткості (η) (eV) [153].

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням стандартного пакету аналізу програми статистичної обробки результатів, версії «Microsoft Office Excel 2003», «STATISTICA® for (Windows 6.0)» (StatSoftInc., № AXXR712D833214FAN5). Для кожної досліджуваної величини визначали показники середнього арифметичного (M) і стандартної помилки репрезентативності середнього арифметичного (m). Нормальність розподілу оцінювали за критеріями Kolmogorov- Smirnov і Lilliefors, Shapiro-Wilk. У разі розподілу, що відрізняється від нормального, або аналізу порядкових змінних використовували Mann-Whitney для 2 -х непов'язаних вибірок, для більшого числа вибірок- критерій Kruskal-Wallis.

РОЗДІЛ 3.

ВПЛИВ СУМІСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НЕБІВОЛОЛУ З МЕТАБОЛІЧНИМИ З ПРЕПАРАТАМИ (АНГІОЛІН, ЕЛГОЦИН) НА ПЕРЕБІГ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЩУРІВ

3.1. Вплив небівололу і його поєднання з ангіоліном, елгацином на артеріальний тиск і осмотичні властивості мембран еритроцитів

Бета-адреноблокатори проявляють антигіпертензивну, антиішемічну, антиаритмічну дію. Їх антигіпертонічний вплив пов'язують з блокадою β -адренорецепторів, як в міокарді, так і в юкстагломерулярному апараті нирок, внаслідок чого зменшується продукція реніну та ангіотензину II – антагоністів передсердного антиуретичного пептиду. Кардіальні ефекти бета-адреноблокаторів проявляються, в основному, зменшенням сили та частоти серцевих скорочень окрім небівололу, який також збільшує кількість оксиду азоту в тканинах. Для розкриття складних механізмів дії бета-адреноблокаторів, які досі до кінця не з'ясовані, доцільним є вивчення біохімічних, морфологічних еквівалентів клінічних проявів артеріальної гіпертензії та їх змін у міокарді після застосування бета-адреноблокаторів та метаболічних засобів у щурів з АГ [51].

Як видно з табл. 3.1, в інтактних щурів артеріальний тиск до початку експерименту становив 104.6 ± 5.0 мм рт ст. Через 60 днів артеріальний тиск в інтактних щурів практично не змінився, дорівнюючи 106 ± 5.0 мм рт ст. У щурів з артеріальною гіпертензією на початку експерименту артеріальний тиск фіксували у межах 157.0 ± 5.0 мм рт ст, а через 60 діб – 156 ± 5.0 мм рт ст, тобто цей показник залишався статистично однотипним протягом усього періоду спостережень, а також був суттєво вищим ніж у нормотензивних щурів.

У щурів з АГ, які отримували небіволол у дозі 1 мг/кг, протягом 60 діб, артеріальний тиск на початку експерименту дорівнював 155 ± 2.0 мм рт ст, а через 60 діб знизився до 137 ± 5.0 мм рт ст, що статистично нижче показника до

лікування, хоча і не досягає контрольних величин, статистично перевищуючи їх (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Зміни артеріального тиску у щурів з артеріальною гіпертензією до та після застосування небівололу, ангіоліну, елгацину, а також при їх сукупному застосуванні з метаболічними препаратами

Групи тварини	Артеріальний тиск у мм рт ст	
	Початок експерименту	Через 60 днів
Нормотензивні щури (контроль)	104,6 ± 5,0	106 ± 5,0
Щури з АГ	157 ± 5,0*	156 ± 5,0*
Щури з АГ+ небіволол	155±2,0*	137±5,0*,**
Щури з АГ + ангіолін	155±2,0	154±2,0
Щури з АГ + елгацин	154±2,0	153±2,0
Щури з АГ + небіволол та ангіолін	155±2,0*	135±5,0**
Щури з АГ+ небіволол та елгацин	156±2,0*	137±5,0**

* Статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P < 0,05$).

** Статистично достовірна різниця порівняно з показником на початку лікування ($P < 0,05$).

У щурів з артеріальною гіпертензією, яким вводили ангіолін та елгацин, артеріальний тиск на початку експерименту становив 155±2,0 мм рт ст та 154±2,0 мм рт ст та після лікування дорівнював 154±2,0 мм рт ст та 153±2,0 мм рт ст (0%) відповідно, що вірогідно не відрізнялося від показників у гіпертензивних щурів без лікування. Сумісне застосування небівололу з метаболічними препаратами протягом 60 днів статистично знижувало артеріальний тиск у щурів з артеріальною гіпертензією: поєднання небівололу з ангіоліном знижувало артеріальний тиск на 12%, а з елгацином - на 11%.

Таким чином, застосування небівололу в сукупності з метаболічними лікарськими засобами, зумовлює зниження артеріального тиску у щурів з АГ, тоді як метаболічні препарати застосовані окремо не впливають.

Отримані експериментальні дані щодо досліджуваних змін осмотичної резистентності еритроцитів у щурів з АГ свідчать про порушення функції еритроцитарних мембран у тварин з цією патологією. Майже вдвічі зростав відсоток гемолізу еритроцитів в 0,4% розчині ($57,3 \pm 8,4\%$ проти $24,3 \pm 5,6\%$ у нормотензивних щурів), що свідчило про значне підвищення проникності мембран в умовах артеріальної гіпертензії.

Застосування небівололу у дозі 1 мг/кг протягом 60 діб в 0,4% розчині зменшує проникність мембран еритроцитів щодо рівня гіпертензивних щурів на 22% до ($44,5 \pm 6,8\%$ проти $57,3 \pm 8,4\%$ при АГ) (табл. 3.2): ангіолін на 28%, а елгацин - на 30%.

Застосування небівололу з ангіоліном в 0,4% розчину знижувало відсоток гемолізу еритроцитів на 31% і 26% відповідно. Поєднання небівололу з метаболічними лікарськими засобами нормалізувало показники ОРЕ у щурів з АГ майже до контрольних величин. В 0,35% розчині NaCl застосування небівололу з ангіоліном і елгацином знижувало відсоток гемолізу на 16% і 17% відповідно.

Зменшення відсотку гемолізу мембран еритроцитів, відбувалося при застосуванні метаболічних препаратів у монотерапії ангіоліну та елгацину в середньому на 30%.

Таблиця 3.2

Стан осмотичної резистентності мембран еритроцитів щурів з АГ за умов дії небівололу та його сумісного застосування з метаболічними засобами

Групи тварин	Концентрація NaCl (%)				
	0,5	0,45	0,4	0,35	0,1
	Відсоток гемолізу				
Нормотензивні щури	0	0	24,3±5,6	74,5±4,2	100
Щури з АГ	4,7	37,5±3,4*	57,3±8,4*	100±0*	100
Щури з АГ + небіволол	0	0	44,5±6,8**	80,3±5,0	100
Щури з АГ+ ангіолін	0	0	41,3±6,1	79,5±6,2	100
Щури з АГ+ небіволол та ангіолін	0	0	39,1±6,5	83,5±6,4	100
Щури з АГ+ елгацин	0	0	40,2±6,5	77,5±4,2	100
Щури з АГ+ небіволол та елгацин	0	0	42,3±6,7	82,4±6,1	100

Примітки:

* статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($p < 0,05$).

** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ ($p < 0,05$).

Узагальнюючи результати про стан осмотичної резистентності еритроцитів щурів з АГ слід відмітити, що небіволол при застосуванні з метаболічними засобами знижує показники гемолізу еритроцитів у порівнянні з контрольними гіпертензивними щурами та групою щурів при монотерапії небівололом, причому кращою комбінацією є небіволол сумісно з ангіоліном.

3.3. Вплив небівололу в поєднанні з метаболічними засобами на вміст жирних кислот у внутрішніх органах нормотензивних та гіпертензивних щурів.

Одним із маркерів виразності змін при АГ та ефективності застосування антигіпертензивних препаратів при даній патології є стан жирнокислотного вмісту в органах-мішенях та плазмі крові. Вивчення співвідношення НЖК та ННЖК у плазмі крові є цікавим з точки зору її доступності при клінічних обстеженнях хворих. Відома важлива роль жирних кислот у підтриманні цілісності та метаболічної активності мембранних структур і в здійсненні енергетичних функцій клітини поряд з показниками прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу

В інтактних статевозрілих щурів у плазмі крові та життєво важливих органах – серці, нирці, печінці – вміст насичених (НЖК) та ненасичених (ННЖК) кислот не значно відрізнявся між собою і коливався від ≈ 35 до 40%, ННЖК – від ≈ 60 до 66% (табл.3.3, рис. 3.1).

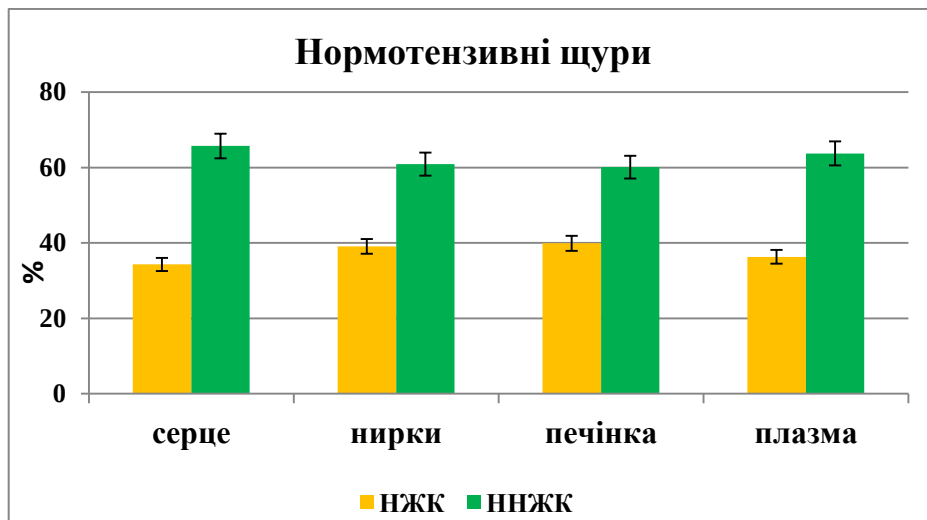


Рис. 3.1. Співвідношення насичених (НЖК) та ненасичених (ННЖК) жирних кислот у життєво важливих органах статевозрілих нормотензивних щурів. По осі абсцис – об'єкт дослідження. По осі ординат – вміст ЖК у %.

Таблиця 3.3

Вміст жирних кислот у серці, нирці, печінці, плазмі крові нормотензивних та гіпертензивних щурів

Назва ЖК	Міокард		Нирки		Печінка		Плазма	
	НТ	АГ	НТ	АГ	НТ	АГ	НТ	АГ
Міристинова 14:00	1,2 $\pm$ 0,32	1,2 $\pm$ 0,34	3,3 $\pm$ 0,25*	1,7 $\pm$ 0,26 *	1,4 $\pm$ 0,35*	0,8 $\pm$ 0,11 *	1,8 $\pm$ 0,16*	1,2 $\pm$ 0,16*
Пентадеканова 15:00	0,6 $\pm$ 0,16	0,5 $\pm$ 0,18	0,6 $\pm$ 0,17	0,5 $\pm$ 0,18	1,4 $\pm$ 0,38*	0,5 $\pm$ 0,13 *	0,8 $\pm$ 0,05*	0,5 $\pm$ 0,05 *
Пальмітинова 16:00	19,5 $\pm$ 1,04*	13,7 $\pm$ 1,06 *	24,4 $\pm$ 1,14*	20,1 $\pm$ 1,06 *	24,7 $\pm$ 1,22*	20,6 $\pm$ 1,15 *	25,5 $\pm$ 1,42*	16,1 $\pm$ 1,07 *
Маргарінова 17:00	0,4 $\pm$ 0,12	0,3 $\pm$ 0,17	0,4 $\pm$ 0,19	0,6 $\pm$ 0,11	0,8 $\pm$ 0,18*	0,4 $\pm$ 0,12 *	0,5 $\pm$ 0,05	0,5 $\pm$ 0,05
Стеаринова 18:00	12,6 $\pm$ 1,03*	10,7 $\pm$ 1,06 *	10,4 $\pm$ 1,12*	8,2 $\pm$ 0,81 *	11,6 $\pm$ 1,06	12,2 $\pm$ 0,72	7,7 $\pm$ 0,76	6,3 $\pm$ 0,63
Олеїнова 18:01	8,6 $\pm$ 0,51	7,6 $\pm$ 0,81	7,4 $\pm$ 0,94*	10,2 $\pm$ 1,07 *	8,9 $\pm$ 1,01*	6,1 $\pm$ 0,17 *	10,1 $\pm$ 1,08	8,2 $\pm$ 0,71
Лінолева 18:02	19,1 $\pm$ 1,21	17,2 $\pm$ 1,04	12,8 $\pm$ 1,05	11,6 $\pm$ 1,09	9,6 $\pm$ 0,64*	6,5 $\pm$ 0,78 *	10,5 $\pm$ 1,03	9,2 $\pm$ 0,95
Ліноленова 18:03	0,6 $\pm$ 0,14	0,5 $\pm$ 0,17	0,5 $\pm$ 0,12	0,5 $\pm$ 0,17	0,7 $\pm$ 0,18*	0,5 $\pm$ 0,11 *	0,7 $\pm$ 0,14	0,8 $\pm$ 0,15
Арахідонова 20:04	37,4 $\pm$ 1,48*	48,3 $\pm$ 1,69 *	40,2 $\pm$ 1,47*	47,3 $\pm$ 1,6 *	40,9 $\pm$ 1,24*	52,2 $\pm$ 1,39 *	42,4 $\pm$ 1,67*	55,2 $\pm$ 1,58 *
Сума НЖК	34,3 $\pm$ 1,93*	26,4 $\pm$ 1,83 *	39,1 $\pm$ 1,67*	29,7 $\pm$ 1,85 *	39,9 $\pm$ 2,02*	30,7 $\pm$ 1,63 *	36,3 $\pm$ 1,83*	24,6 $\pm$ 1,82 *
Сума ННЖК	65,7 $\pm$ 1,95*	73,6 $\pm$ 1,81 *	60,9 $\pm$ 1,63*	70,3 $\pm$ 1,82 *	60,1 $\pm$ 2,04*	69,3 $\pm$ 1,61 *	63,7 $\pm$ 1,88*	74,4 $\pm$ 1,87 *

Примітки: НТ – нормотензивні щури, АГ – щури з артеріальною гіпертензією

*- різниця у порівнянні з контролем гіпертензивних щурів ($P \leq 0,05$)

У досліджуваних органах серед НЖК в найбільшій кількості представлена пальмітинова ЖК (20-25%), удвічі меншій - стеаринова (7-12%), тоді як міристинова, пентадеканова та маргарінова ЖК представлені в незначній (до 2%) кількості (рис.3.2). Загальний вміст пальмітинової та стеаринової ЖК в досліджених органах був приблизно однаковий. Високий вміст цих кислот обумовлений тим, що саме з них в мітохондріях утворюється переважна більшість АТФ. Їх співвідношення носить зворотно пропорційний характер, що підтверджується кореляційним аналізом (коефіцієнт кореляції дорівнює – 0,744, тобто, чим більший вміст пальмітинової ЖК, тим менший стеаринової ЖК (рис. 3.2).

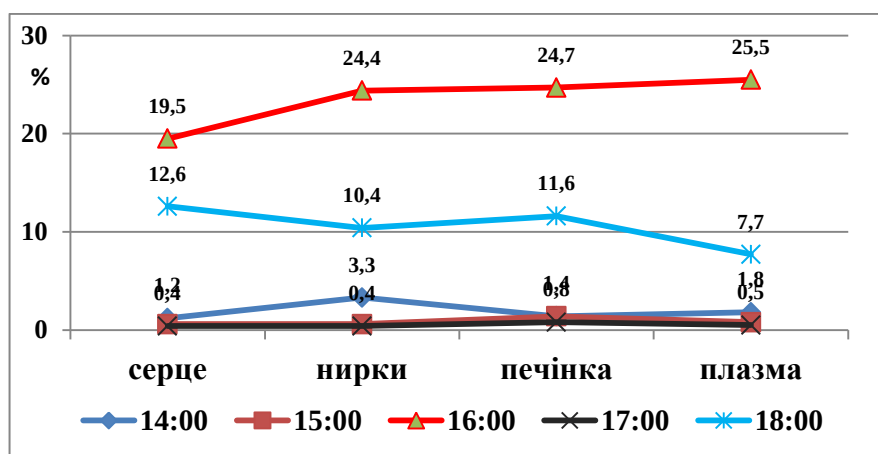


Рис. 3.2. Вміст та співвідношення (%) міристинової (14:00), пентадеканової (15:00), пальмітинової (16:00), маргарінової (17:00) та стеаринової (18:00) ЖК в життєво важливих органах та плазмі крові нормотензивних щурів. По осі абсцис – об'єкт дослідження. По осі ординат – вміст ЖК у %.

Визначені ненасичені ЖК, відносяться до класу омега-6-ненасичених ЖК і незамінні для нормального функціонування організму. В найбільшій кількості представлена арахідонова ЖК [60] (рис. 3.3), яка має й найбільшу біологічну активність, у порівнянні з іншими ЖК цього класу. Вона впливає на функціонування рецепторів, транспортних і сигнальних систем. Крім того, внаслідок метаболізму арахідонової ЖК утворюються простагландини, тромбосани та лейкотрієни, які відіграють важливу роль при запаленні. Олеїнова

ЖК, попередником якої є пальмітинова ЖК, представлена в межах близьких до вмісту стеаринової ЖК (рис. 3.3). Пальмітинова і стеаринова ЖК є джерелом енергії в клітинах. Олеїнова ЖК в значній мірі визначає та змінює проникність плазматичних мембран. В найменшій, слідовій кількості представлена малоактивна ліноленова ЖК, яка посилює біологічну активність лінолевої кислоти. Вміст останньої близький до вмісту стеаринової та олеїнової ЖК в нирці, печінці та плазмі, тоді як у серці вона представлена у більшій кількості (рис. 3.3).

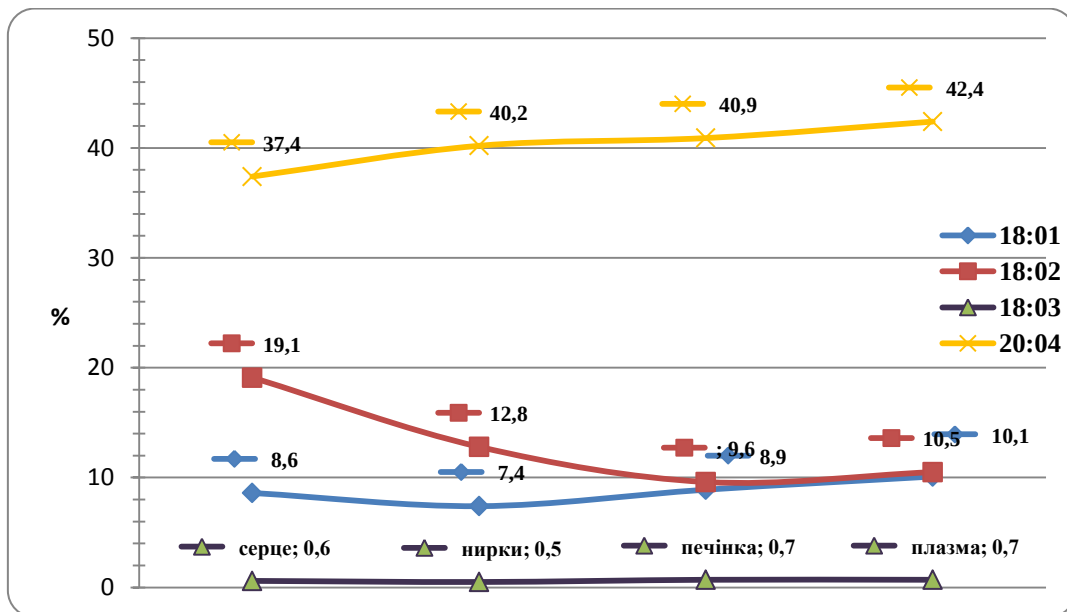


Рис.3 3. Вміст та співвідношення (%) олеїнової (18:01), лінолевої (18:02), ліноленової (18:03), та арахідонової (20:04) ЖК в життєво важливих органах та плазмі крові інтактних щурів. По осі абсцис – об'єкт дослідження. По осі ординат – вміст ЖК у %.

У статевозрілих щурів з АГ вміст ЖК в досліджених органах відрізнявся від їх вмісту у інтактних щурів. Відмінності в усіх органах мали однакову спрямованість: вміст НЖК був значуще меншим, а ННЖК – значуще більшим, ніж у контролі (табл. 3.3, рис. 3.4) [52].

При цьому, виразність змін в серці, нирці та печінці була приблизно однаковою, тоді як у плазмі крові ці зміни були більш значними (рис. 3.5).

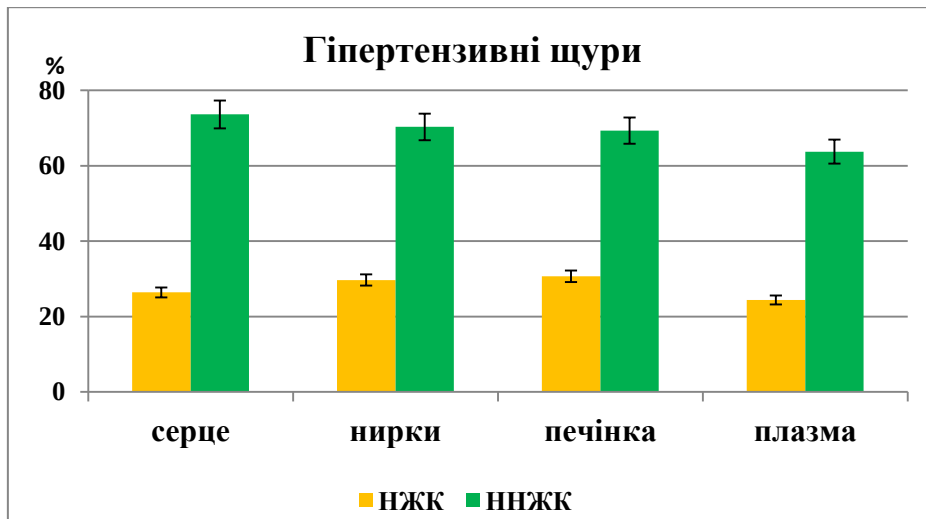


Рис. 3.4. Співвідношення (%) насичених (НЖК) та ненасичених (ННЖК) жирних кислот у життєво важливих органах та плазмі крові щурів з АГ. По осі абсцис – об'єкт дослідження. По осі ординат – вміст ЖК у %

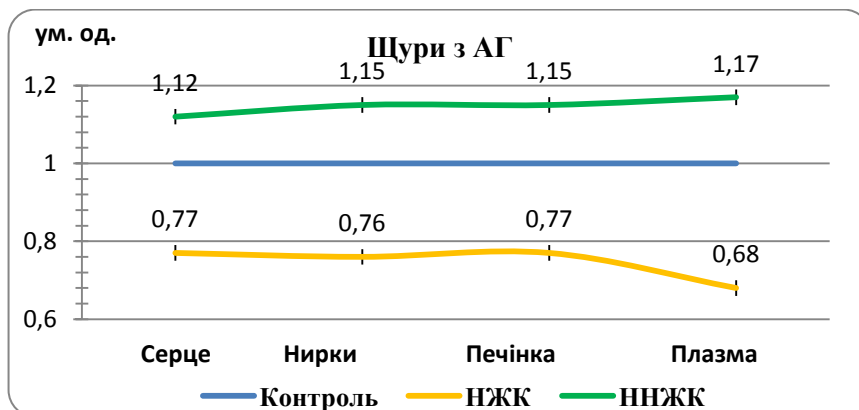


Рис. 3.5. Відмінності складу НЖК та ННЖК у життєво важливих органах та плазмі крові щурів з АГ від аналогічних показників у контрольних тварин. По осі абсцис – об'єкт дослідження. По осі ординат – вміст ЖК в умовних одиницях (показники у контролі прийняті за 1).

У групі НЖК вміст пальмітинової ЖК значуще зменшувався, у порівнянні з контролем в усіх досліджених органах (рис. 3.6). Стеаринова ЖК значно зменшувалася тільки у плазмі крові. Міристинова, пентадеканова та маргаринава ЖК, які представлені в незначній кількості, зазнали зменшення в печінці та плазмі крові (табл. 3.3).

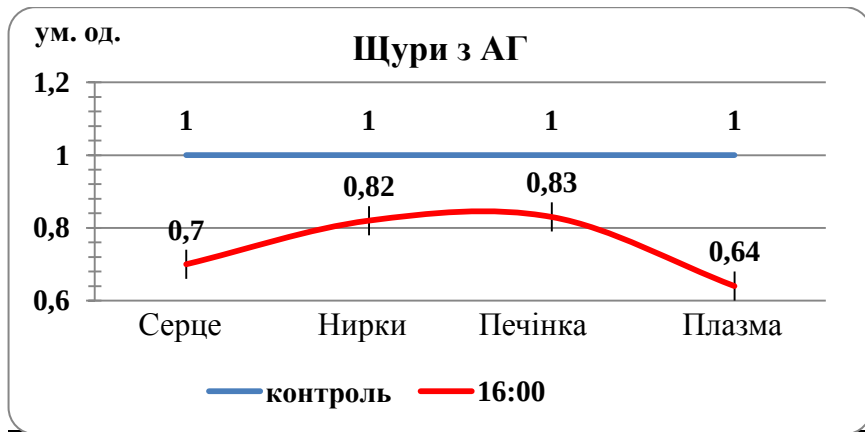


Рис. 3.6. Відмінності вмісту пальмітинової (16:0) ЖК у щурів з АГ від аналогічного показника у контрольних тварин. По осі абсцис – об'єкт дослідження. По осі ординат – вміст ЖК в умовних одиницях (показник у контролі прийнятий за 1).

У щурів з АГ в усіх органах змінювався вміст арахідонової ЖК, кількість якої збільшувалась, у порівнянні з контролем (рис. 3.7).

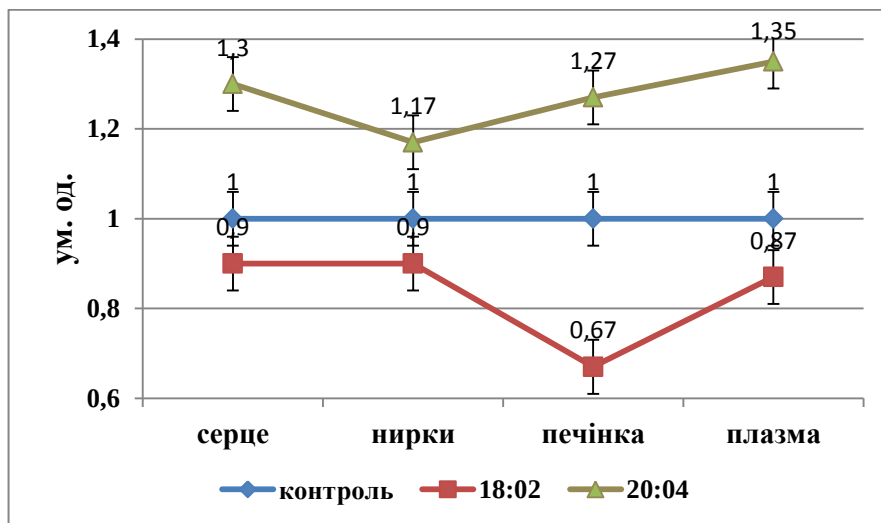


Рис. 3.7. Відмінності вмісту лінолевої (18:2) та арахідонової (20:4) ЖК у щурів з АГ від аналогічного показника у контрольних тварин. По осі абсцис – об'єкт дослідження. По осі ординат – вміст ЖК в умовних одиницях (показник у контролі прийнятий за 1).

Кількість олеїнової ЖК змінилась у внутрішніх органах у в нирці її вміст збільшувався $\approx$ на 30%, тоді як в печінці – зменшувався приблизно на таку ж кількість (табл. 3.3). Аналіз загального вмісту ЖК при застосуванні

антигіпертензивного препарату свідчить про нормалізацію їх рівня, проте вплив досліджуваних лікарських засобів не був еквівалентним.

Небіволол у щурів з АГ в міокарді відновив сумарний рівень насичених і ненасичених ЖК (табл. 3,4), проте зменшив рівень лінолевої кислоти на 23,5%, а олеїнової збільшив в 2 рази порівняно до щурів з АГ і в 1,8 раза до нормотензивних щурів ($P < 0,05$).

Тобто з групою введення небіволу не лише відновило, але і викликало перерозподіл ЖК. Порівняно із контролем вміст пальмітинової, стеаринової і олеїнової кислоти був більшим відповідно на 24,8%, 26,7% і 132,5%, а лінолевої і арахідонової – зменшився на 20,2% і 37,1% ($P < 0,05$) [42].

Таблиця 3.4

Вміст жирних кислот в міокарді гіпертензивних щурів при застосуванні небіволу, ангіоліну, та небіволу з ангіоліном у %

Назва ЖК та група	Міокард				
	К	АГ	Небіволол	Ангіолін	Небіволол та Ангіолін
Міристинова 14:00	1,3±0,3	1,3±0,3	1,6±0,3	1,4±0,3	1,5±0,3
Пентадеканова 15:00	0,6±0,1	0,5±0,1	0,2±0,05	0,6±0,1	0,5±0,1
Пальмітинова 16:00	19,3±1,0	13,7±1,0*	24,1±1,6*,**	17,3±1,0	20,1±1,0**
Маргаринаова 17:00	0,4±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1
Стеаринова 18:00	12,7±1,0	10,9±1,0	16,1±1,0*,**	11,2±1,0	12,1±1,0
Олеїнова 18:01	8,3±0,5	7,7±0,8	19,3±1,0*,**	7,9±1,0	9,8±1,0
Лінолева 18:02	18,8±1,3	17,4±1,0	15,0±0,9*,**	17,7±1,0	18,9±1,0
Ліноленова 18:03	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1
Арахідонова 20:04	36,6±1,3	47,8±1,6*	23,0±1,5*,**	41,2±1,0	35,3±1,0 **
Сума НЖК	34,4±2,0	26,7±1,8*	42,3±1,8*,**	29,8±1,8*	35,3±1,8*
Сума ННЖК	65,6±2,0	73,3±1,8*	57,7±1,8*,**	70,2±1,8*	64,7±1,8*
Сума ПНЖК	55,8±1,8	65,6±1,5*	38,4±1,6*,**	60,3±1,5*	55,2±1,5*

*- різниця у порівнянні з нормотензивними щурами ($P \leq 0,05$)

** - різниця у порівнянні з гіпертензивними щурами ($P \leq 0,05$)

Застосування метаболічного препарату ангіолін у щурів з АГ збільшує вміст пальмітинової ЖК на 27% у порівнянні до АГ та 28,3% у порівнянні до монотерапії небівололом. У міокарді рівень арахідонової кислоти підвищений на 43%. НЖК зменшений на 29,5%, а ННЖК підвищений на 21,6% та ПНЖК на 57%.

Сумісне застосування небівололу та ангіоліну (табл. 3,4) відновлює показники ЖК у міокарді майже до контрольних величин: арахідонової ЖК знижувалась на 25%, сума насичених ЖК підвищу знижувалась на 18%, сума ненасичених ЖК знижу знижувалась на 13%, сума поліненасичених ЖК знижу знижувалась з на 16%. Елгацин при застосуванні (табл. 3.5) у щурів з АГ відновлював вміст пальмітинової ЖК у міокарді на 16%.

Таблиця 3.5

Вміст жирних кислот в міокарді гіпертензивних щурів при застосуванні небівололу, елгацину, та небівололу з елгацином у %

Назва ЖК та група	Міокард				
	К	АГ	Небіволол	Елгацин	Небіволол та Елгацин
Міристинова 14:00	1,3±0,3	1,3±0,3	1,6±0,3	1,3±0,3	1,5±0,3
Пентадеканова 15:00	0,6±0,1	0,5±0,1	0,2±0,05	0,5±0,1	0,5±0,1
Пальмітинова 16:00	19,3±1,0	13,7±1,0*	24,1±1,6*,**	16,1±1,0	18,1±1,0**
Маргаринаова 17:00	0,4±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1
Стеаринова 18:00	12,7±1,0	10,9±1,0	16,1±1,0*,**	11,9±1,0	13,1±1,0
Олеїнова 18:01	8,3±0,5	7,7±0,8	19,3±1,0*,**	7,1±1,0	8,8±1,0
Лінолева 18:02	18,8±1,3	17,4±1,0	15,0±0,9*,**	18,2±1,0	17,9±1,0
Ліноленова 18:03	0,4±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1
Арахідонова 20:04	36,6±1,3	47,8±1,6*	23,0±1,5*,**	40,2±1,0	37,9±1,0
Сума НЖК	34,4±2,0	26,7±1,8*	42,3±1,8*,**	31,2±1,3*	36,1±1,4*
Сума ННЖК	65,6±2,0	73,3±1,8*	57,7±1,8*,**	69,3±1,6*	63,9±1,8*
Сума ПНЖК	55,8±1,8	65,6±1,5*	38,4±1,6*,**	62,3±1,5*	55,6±1,5*

*- різниця у порівнянні з нормотензивними щурами ($P \leq 0,05$)

** - різниця у порівнянні з гіпертензивними щурами ($P \leq 0,05$)

Елгацин при застосуванні у щурів з АГ відновлював вміст пальмітинової ЖК на 17,5% відносно АГ та 33,1% відносно монотерапії небівололом. Підвищення рівня арахідонової кислоти на 74,7%, зниження суми НЖК на 26,2%, підвищення суми ННЖК на 20,1% та ПНЖК на 62,2%

Сумісне застосування небівололу та елгацину знижує вміст арахідонової ЖК на 21%, суми насичених ЖК підвищується на 33%, суми поліненасичених ЖК знижується на 15% з ($65,6 \pm 1,5$ до $55,6 \pm 1,5$).

Отже, небіволол при застосуванні з метаболічними засобами відновлював перерозподіл ЖК, який є у щурів з АГ. Ангіолін більш суттєво змінює склад ЖК, ніж елгацин, в комбінації з небівололом.

3.3 Особливості ультраструктури міокарда щурів з артеріальною гіпертензією під впливом небівололу, ангіоліну, елгацину та їх сукупного застосування.

Для того, щоб об'єктивно оцінити вплив досліджуваних препаратів на міокард щурів з АГ, спочатку досліджували особливості ультраструктурної організації міокарда нормотензивних щурів та не лікованих гіпертензивних щурів.

У міокарді лівого шлуночка серця нормотензивних щурів кардіоміоцити містять міофібрили, організовані у типові саркомери, мітохондрії розташовуються як уздовж міофібрил, утворюючи незначні скупчення у підсарколемальній, так і в перинуклеарній та підсарколемальній зонах цитоплазми.

Більшість органел у кардіоміоцитах не мають пошкоджень ультраструктури, а окремі їх порушення не виходять за межі фізіологічної регенерації.

У щурів з артеріальною гіпертензією кардіоміоцити повсюдно мають ознаки пошкоджень скоротливого апарату. На ультраструктурному рівні це проявлялось розходженням, розривами, лізисом як окремих міофібрил, так і цілих їх ділянок (рис. 3.8 А, Б; 3.9 А, Б). Іншою структурною особливістю, що характеризує суттєві розлади у скоротливій функції міокарда, є ознаки нерівномірного скорочення міофібрил та їх перескорочення.

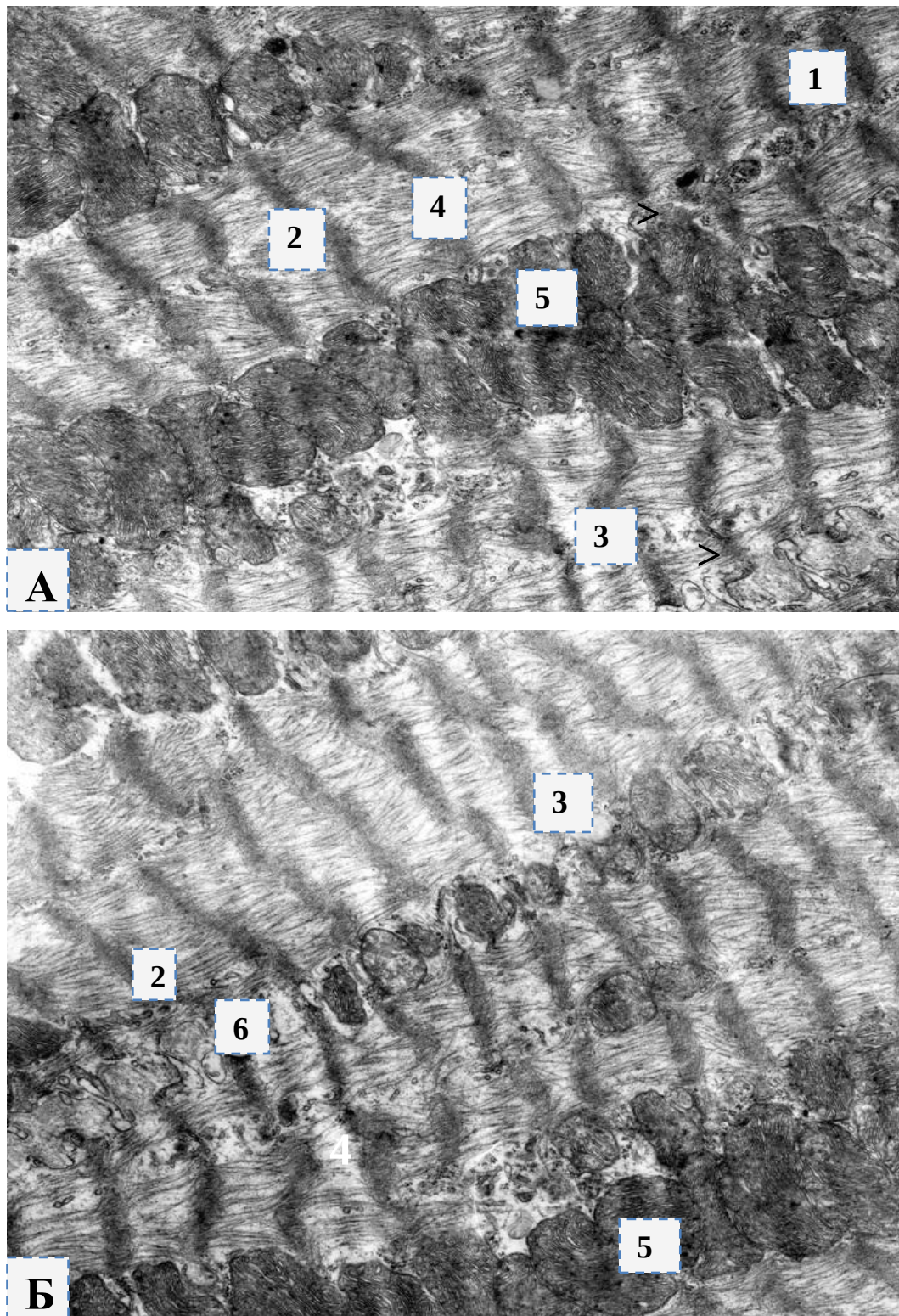


Рис. 3.8. Міокард лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією. Перескорочені міофібрили (1); ділянки розходження (2) та лізису (3) міофібрил; І-диски (4); електронноущільнені мітохондрії (5), електроннопросвітлені мітохондрії (6), каналці саркоплазматичної сітки та Т-системи (>) у кардіоміоцитах.

Електронномікроскопічне фото. Зб.: А, Б x 12000

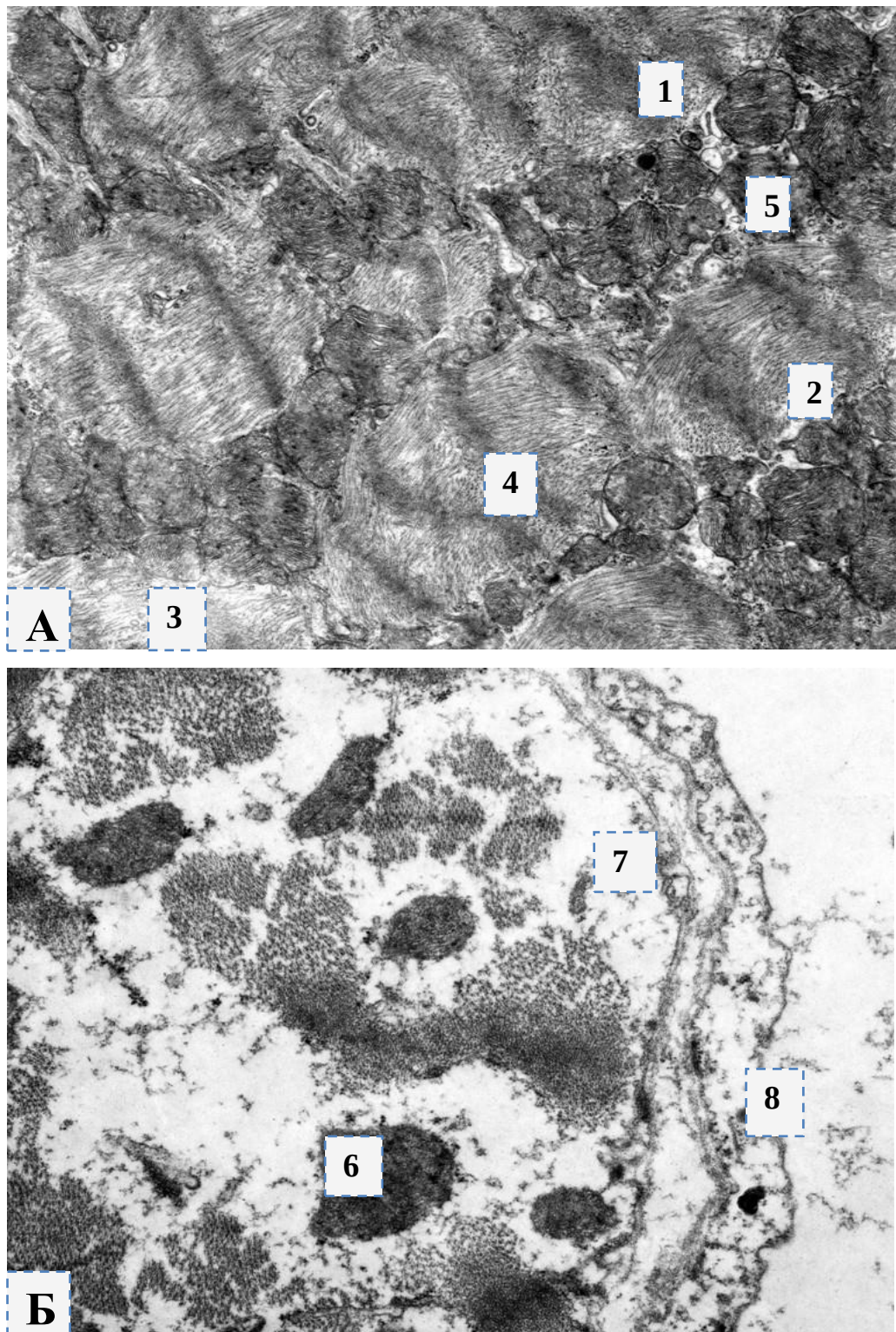


Рис. 3.9. Міокард лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією. Перескорочені міофібрили (1); ділянки розходження (2) та лізису (3) міофібрил; І-диски (4); електронноущільнені мітохондрії (5); мітохондрії з деструктурованими мембранами (6) у кардіоміоцитах. Підсарколемальний набряк (7). Набряк ендотеліюцита (8). Електронномікроскопічне фото. Зб.: А, Б х 14000

У більшості саркомерів розрізнялись лише І-диски, які мали хвилястий вигляд внаслідок нерівномірного зближення у межах саркомера (рис. 3.8 А, Б; 3.9 А). Все це свідчило про роз'єднаність взаємодії актинових та міозинових волокон.

Енергетичний апарат кардіоміоцитів також зазнавав пошкоджень, виразність яких у різних клітинах варіює. Окремі мітохондрії змінювались за світлим типом. У них електроннопрозорий матрикс, фрагментовані та локально лізовані кристи (рис. 3.8 Б). Відмічались електронноущільнені мітохондрії з деструктурованим матриксом, зовнішніми та внутрішніми мембранами (рис. 3.9 Б; 3.10 А). Більшість мітохондрій мали дещо електронноущільнений матрикс з кристами, розташованими близько одна до одної, так що було важко розрізнити міжкристний простір. Кількість крист незначна. В деяких мітохондріях зовнішня мембрана містила електроннощільні депозити, які могли займати як незначні її ділянки, так і майже весь периметр, що надавало мітохондріям чітко окреслений вигляд (рис. 3.8 А, Б; 3.9 А). Така ж окресленість мембран була характерна і для каналців саркоплазматичної сітки та Т-систем (рис. 3.8 А, Б; 3.9 А). Це свідчило про генералізований характер порушень обміну кальцію у кардіоміоцитах.

Наявність некротично змінених ядер в кардіоміоцитах свідчило про недостатність біосинтетичних процесів, спрямованих на відновлення пошкоджених структур, в першу чергу міофібрил.

Ще однією структурою в кардіоміоцитах, яка відіграє значну роль у скоротливій функції серця є міжклітинні контакти, так звані вставні диски. У нормі вони сформовані досить рівномірно розподіленими уздовж вставних дисків десмосомальними з'єднаннями, де кріпляться міофібрили, та щілинними контактами, які відповідають за передачу електричних сигналів. У щурів з артеріальною гіпертензією диски втрачали притаманну їм топографію, змінювались у розмірах. Десмосоми утворювали хаотичні скупчення, тоді як щілинні контакти, іноді розширені, а іноді ущільнені, досягали значної довжини (рис. 3.10 Б), що не характерно для них у нормі.

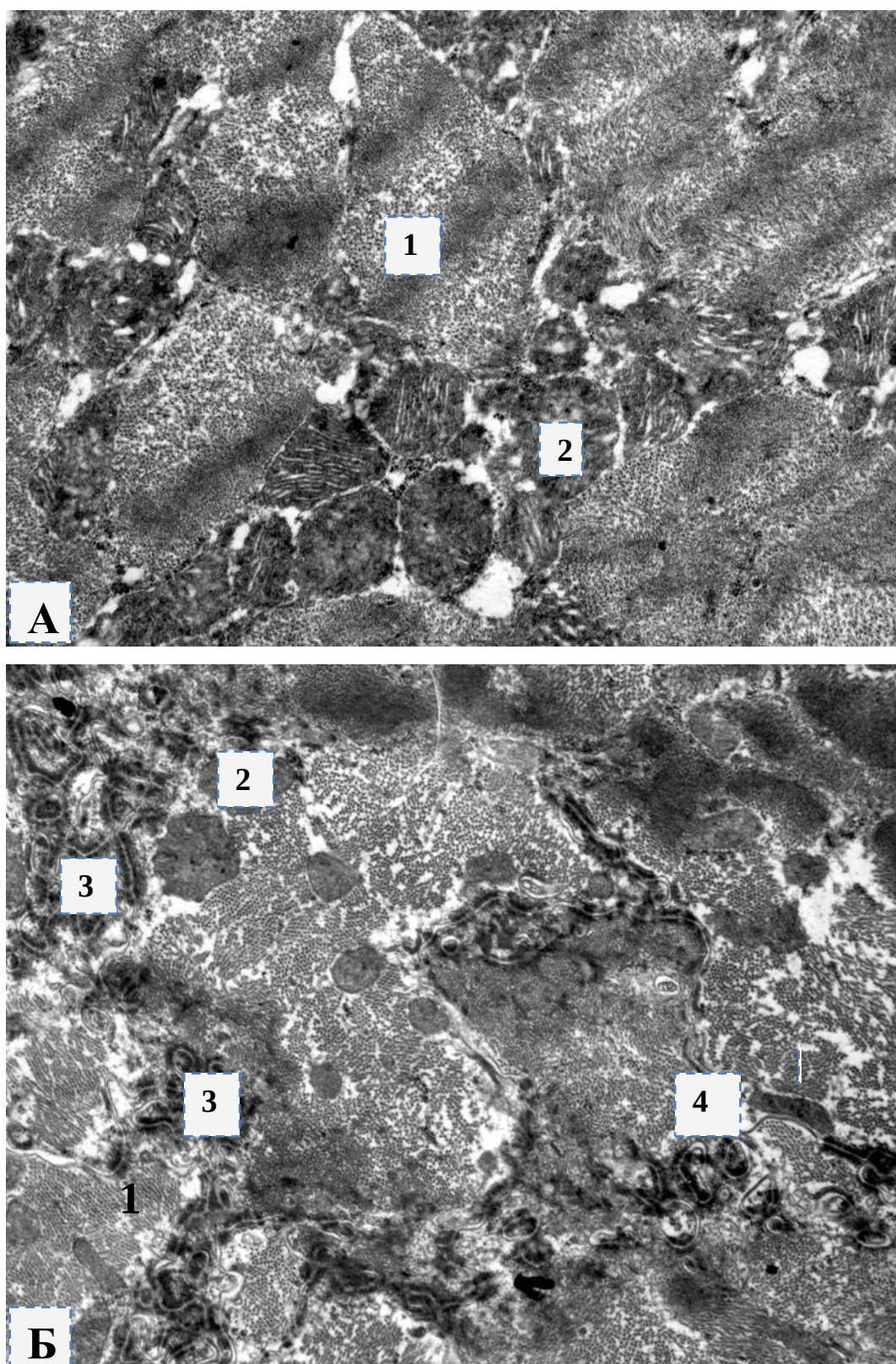


Рис. 3.10. Міокард лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією. Міофібрили (1); мітохондрії з деструктурованими мембранами (2), десмосомальні з'єднання (3) та щілинні контакти (4) у кардіоміocyтах. Електронномікроскопічне фото. Зб.: А, Б x 16000

Слід також відмітити поширеність набряку в усіх структурних компонентах міокарда: кардіоміоцитах, інтерстиційного простору, ендотеліальних клітин (рис. 3.9 Б).

У лівому шлуночку міокарда гіпертензивних щурів переважна більшість кардіоміоцитів мали ознаки пошкоджень ультраструктури різного ступеня вираженості. Насамперед ці зміни стосувались скоротливого та енергетичного апаратів кардіоміоцитів. Навіть у клітинах, де саркомери зберігали свою цілісність і будову, спостерігались ділянки розходження міофібрил (рис. 3.9), які набували найбільшої вираженості в місцях їх контрактур [40].

Скорочення міофібрил мали нерівномірний характер, переважали ділянки, де А-диски неструктуровані, а М-лінії відсутні (рис. 3.10). Про значний розлад скоротливості свідчили також неодноразовість взаємодії актинових та міозинових філаментів як в окремому пучку, так і в пучках міофібрил, розташованих поряд один з одним. На це вказувала різна довжина саркомерів в одному пучку, а також неупорядкованість розташування Z-ліній у сусідніх пучках (рис. 3.9).

І крайнім проявом пошкодження міофібрилярного апарату кардіоміоцитів гіпертензивних щурів були ділянки, де міофібрили дезінтегровані, не утворювали саркомерів, розташовувались під різними кутами одна до одної і формували так звані „повстяні структури”. Всі ці порушення міофібрил позначались і на вставних дисках, особливо на ділянках десмосомальних з'єднань. Кількість контактів, де кріпились міофібрили була значно зменшена, вони нерівномірно розподілені вздовж вставних дисків. Водночас щілинні з'єднання дещо розширені, іноді їх важко розрізнити, тому що оточуючі їх мембрани не візуалізувались. Вставні диски, заглиблюючись мембранами один у одну, формували складні фігури. Тобто зв'язок контактуючих клітин був пошкоджений.

Значні зміни відбувались в мітохондріях кардіоміоцитів. Так, спостерігались кардіоміоцити, де мітохондрії розташовані в ланцюжок, вони здебільшого мали округлу форму, дещо електронноущільнений матрикс та компактно розміщені кристи. Серед цих органел траплялись і мітохондрії з просвітленим матриксом і лізованими кристами. Але частіше мітохондрії неупорядковано розташовувались

по цитоплазмі, різнились за розмірами, набували найрізноманітнішої, неправильної форми. Їхній матрикс електронноущільнений так, що важко розрізнити кристи, кількість яких незначна (рис.3.9). Траплялись також органели на різних стадіях розходження міжкристного простору, лізису матрикса та зовнішніх мітохондріальних мембран. Слід відзначити наявність окремих гіпертрофованих, набряклих форм мітохондрій з локально або цілковито лізованим матриксом та залишками крист у щурів з АГ (рис.3.10). Ще однією особливістю мітохондрій, яка звертла на себе увагу, значна кількість дрібних за розмірами органел, що не притаманно кардіоміоцитам у нормотензивних щурів.

В ендотеліоцитах відзначалось набряк як цитоплазми, так і окремих органел – мітохондрій, каналців ендоплазматичної сітки. Наявність еритроцитів в інтерстиційному просторі свідчило про ушкодження цілісності окремих мікросудин. Разом з тим спостерігались кровоносні мікросудини з ознаками підвищеної біосинтетичної активності (в ядрах переважав еухроматин, значна кількість рибосом, полісом, каналців ендоплазматичної сітки) при зниженому трансендотеліальному переносі речовин (багато мікропіноцитозних везикул) у щурів з АГ.

В інтерстиційному просторі спостерігався периваскулярний набряк, сполучнотканинні клітини, як окремі колагенові волокна, так і їхні пучки, що подекуди набували значного поширення. Усе це призводило до погіршення трофіки міокарда.

У щурів з АГ на поздовжніх зрізах кардіоміоцитів середня довжина саркомера (рис. 3.11 А, Б) становила 0.87 мкм проти 1,23 мкм у нормотензивних щурів.

Небіволол при застосуванні у щурів з АГ збільшував розмір саркомера до 1,06 мкм проти 0.87 мкм. Відсутність повного відновлення скоротливого апарату після дії небіволу корелювала з переважанням саркомерів помірної довжини (табл. 3.6, рис. 3.12).

Метаболічні препарати ангіолін та елгацин при застосуванні у щурів з АГ (табл. 3.6) збільшували розмір саркомерів кардіоміоцитів до 0,95 та 0,97 мкм,

відповідно зменшували кількість перескорочених міофібрил до 22% та збільшували кількість саркомерів великої довжини до 18% (рис. 3.12 та 3.13).

Сумісне застосування антигіпертензивних препаратів спільно з метаболічними лікарськими засобами сприяли покращення структури міокарда нормалізували показники довжини саркомерів. Застосування небівололу з ангіоліном збільшувало їх довжину на 32% покращували їх функцію різко перескорочених міофібрил (рис. 3.12 та 3.13).

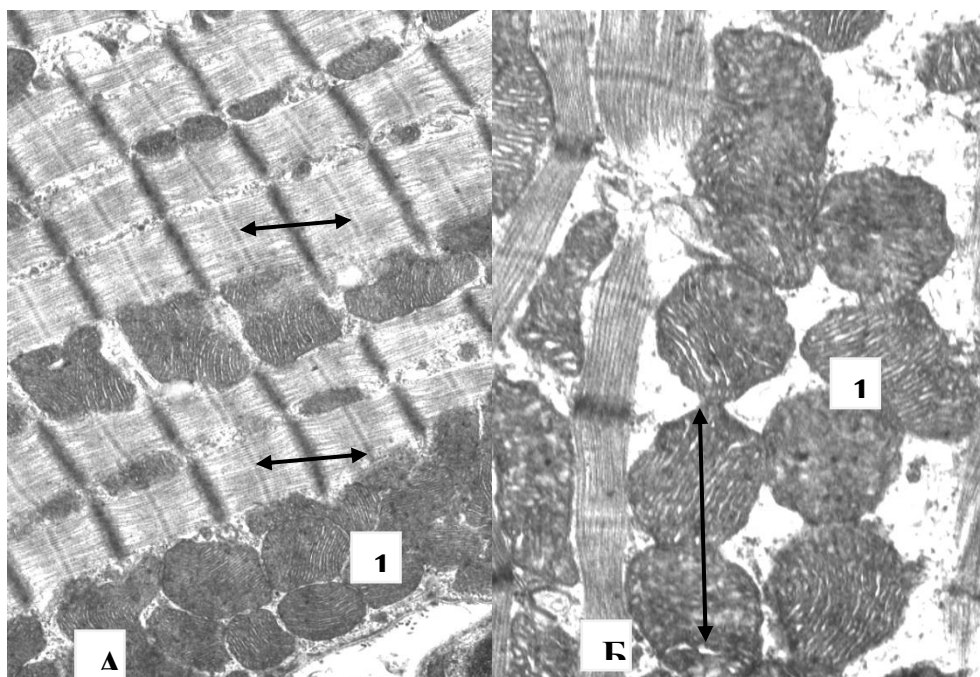


Рис. 3.11. Фрагменти кардіоміоцитів міокарда лівого шлуночка щурів з АГ, які отримували небіволол – А та елгацин – Б. Саркомери ($\longleftrightarrow$), мітохондрії (1) в кардіоміocyтах. Електронно-мікроскопічне фото. Зб. А – 12000; Б – 21000

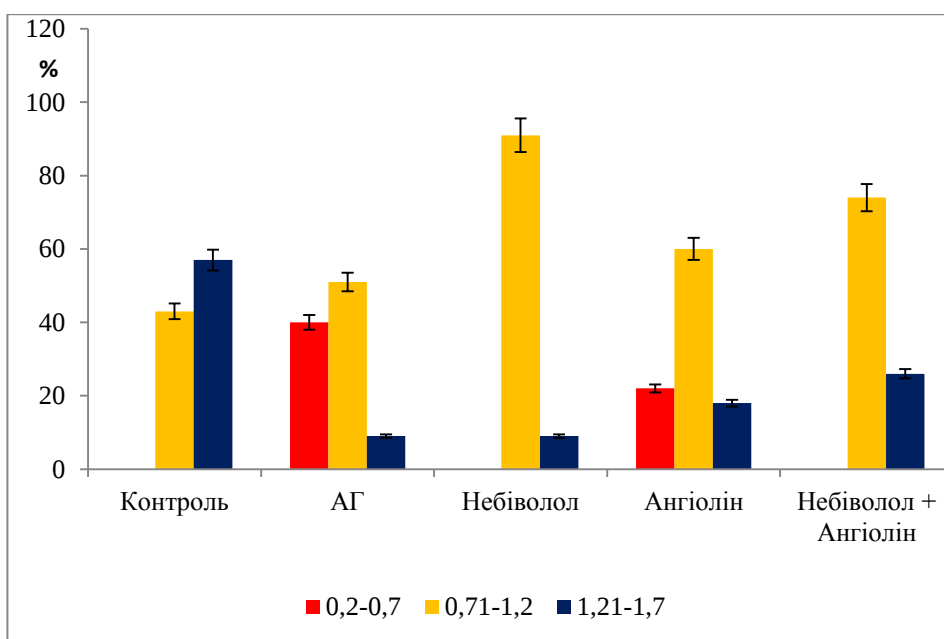


Рис. 3.12. Розподіл саркомерів за довжиною у міокарді лівого шлуночка нормотензивних щурів (контроль), щурів з артеріальною гіпертензією (АГ) та щурів з АГ після застосування небівололу, ангіоліну та небівололу з ангіоліном. По осі абсцис – довжина саркомерів у нм. По осі ординат – кількість саркомерів у %.

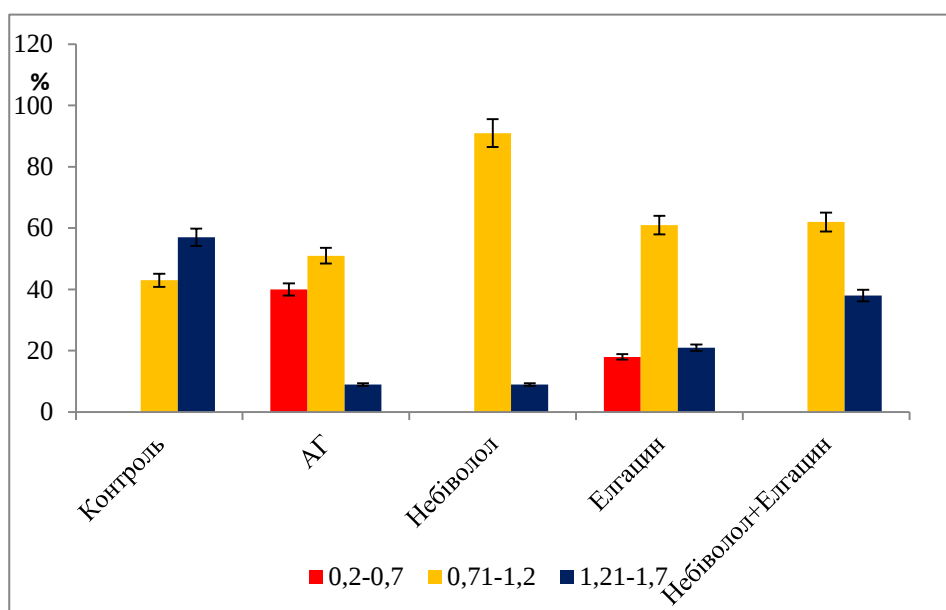


Рис. 3.13. Розподіл саркомерів за довжиною у міокарді лівого шлуночка нормотензивних щурів (контроль), щурів з артеріальною гіпертензією (АГ) та щурів з АГ після застосування небівололу, елгацину та небівололу з елгацином. По осі абсцис – довжина саркомерів у нм. По осі ординат – кількість саркомерів у %.

Таблиця. 3.6

Морфометричні показники кардіоміоцитів міокарда лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією при застосуванні небівололу, ангіоліну, елгацину, небівололу з ангіоліном та небівололу з елгацином.

Групи тварин	Об'ємна щільність МФ, %	Довжина саркомера, мкм	Мітохондрії			МТ/МФ
			Об'ємна щільність, %	Кількісна щільність, $10^{-2}/\text{мкм}^2$	Площа 10^{-2}мкм^2	
Контроль	51,59+1,552	1,23+0,013	28,18+1,186	99,5+2,84	28,73+0,691	0,55+0,103
АГ	38,03+2,736*	0,87+ 0,015*	31,45+1,664	68,3+2,36*	54,98+4,613*	0,93+0,022*
АГ + Елгацин	43,71+2,388*,* *	0,97+0,015*,* *	27,09±1,913**	107,11±2,712*,**	23,98±1,716** *	0,61+0,024*,**
АГ + Ангіолін	46,47+3,301*,* *	0,95+0,014*,* *	26,67+0,594**	80,09+0,468*,**	37,18+3,518*,* *	0,59+0,025*,**
АГ + Небіволोल	45,08+0,814*	1,06+0,014*,* *	28,47+0,579**	104,9+1,54**	27,42+2,058**	0,63+0,043**
АГ + Елгацин та Небіволोल	48,37+3,206*,* *	1,12+0,013*,* *	26,91+0,597**	92,05+0,447*,**	30,24+3,312*,* *	0,60+0,028*,**
АГ + Ангіолін та Небіволोल	47,81+3,108*,* *	1,15+0,013*,* *	27,90+0,592**	88,07+0,431*,**	28,67+3,513*,* *	0,60+0,021*,**

Примітка: * достовірна різниця порівняно з контролем ($P<0,05$); ** достовірна різниця порівняно з групою щурів артеріальною гіпертензією ($P<0,05$).

Застосування небівололу в значній мірі сприяло відновленню контрактурних змін, які призводять до руйнації міофібрил. Внаслідок цього збільшувався об'єм, який займали міофібрили в кардіоміоцитах у порівнянні з нелікованими щурами з АГ. Разом з тим, повернення цього показника до норми не відбувалося (табл. 3.6), що пов'язано з наявністю кардіоміоцитів, в яких міофібрили займали до 30% об'єму, що не спостерігалось у нормотензивних щурів, де переважна більшість кардіоміоцитів містила 45-60% міофібрил.

У щурів з АГ метаболічні препарати (табл.3.6, рис. 3.14 та 3.15) збільшували об'єм міофібрил кардіоміоцитів гіпертензивних тварин; зменшували кількість кардіоміоцитів, в яких міофібрили займали від 15 до 30% об'єму цитоплазми кардіоміоциту ангіолін та елгацин від 12% до 14% відповідно; збільшувалось кількість кардіоміоцитів, де міофібрили займали від 45 до 60% об'єму цитоплазми кардіоміоцита, до 42% при застосуванні ангіоліну та до 55% при застосуванні елгацину [41].

Отже, сумісне застосування небівололу разом з метаболічними лікарськими засобами нормалізувало об'єм, який займали міофібрили в кардіоміоцитах щурів з АГ.

Небіволол при застосуванні з метаболічними засобами збільшував кількість кардіоміоцитів, в яких міофібрили займають від 45 до 60% об'єму цитоплазми кардіоміоцита з 27% при АГ до 64% в комбінації з ангіоліном та до 58% при застосуванні небівололу та елгацину (рис. 3.14 та 3.15).

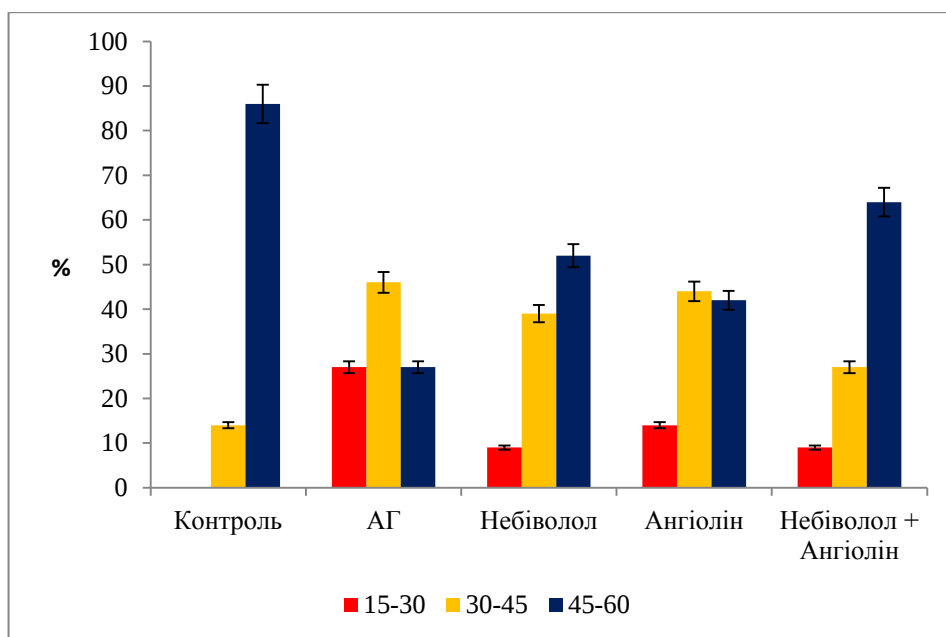


Рис. 3.14. Розподіл кардіоміоцитів за об'ємною щільністю міофібрил у міокарді лівого шлуночка нормотензивних щурів (контроль), щурів з артеріальною гіпертензією (АГ) та щурів з АГ після застосування небівололу, ангіоліну та небівололу з ангіоліном. По осі абсцис – об'єм, який займають міофібрили в одиниці об'єму цитоплазми кардіоміоциту у %. По осі ординат – кількість кардіоміоцитів у %.

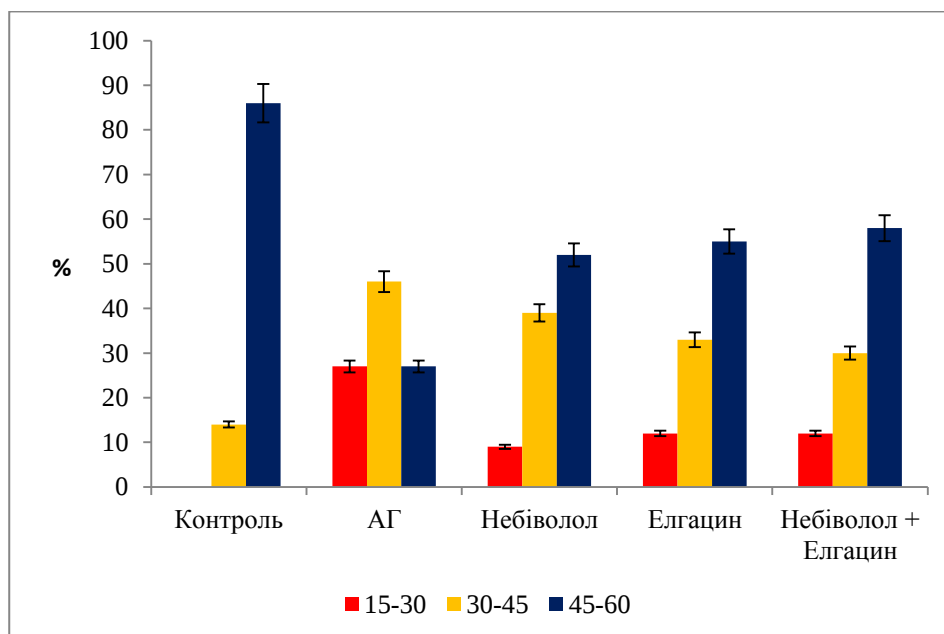


Рис. 3.15. Розподіл кардіоміоцитів за об'ємною щільністю міофібрил у міокарді лівого шлуночка нормотензивних щурів (контроль), щурів з АГ та щурів з АГ після застосування препаратів. По осі абсцис – об'єм, який займають

міофібрили в одиниці об'єму цитоплазми кардіоміоциту у %. По осі ординат – кількість кардіоміоцитів у %.

Небіволол покращував стан енергетичного апарату кардіоміоцитів. Мітохондрії містили добре структуровані зовнішні мембрани та кристи. Останні розташовувалися, в основному, паралельно, міжкристний простір не був розширений (рис. 3.11 Б).

У щурів з АГ метаболічні препарати (таб.3.6) зменшували площу зрізу мітохондрій, ангіолін до $37,18 \times 10^{-2}$ мкм, елгацин до $23,98 \times 10^{-2}$ мкм у порівнянні з цифрами до лікування $54,98 \times 10^{-2}$ мкм. Збільшувалась кількісна щільність мітохондрій з $68,3 \times 10^{-2}$ мкм при АГ до $80,09 \times 10^{-2}$ мкм. Ангіолін при застосуванні у щурів з АГ збільшував кількісну щільність мітохондрій в кардіоміоцитах на 57%.

Сумісне застосування антигіпертензивних препаратів з метаболічними лікарськими засобами нормалізував об'ємну та кількісну щільність мітохондрій в кардіоміоцитах щурів з АГ [44]. Так, застосування небіволу з ангіоліном та елгацином збільшувало кількісну щільність мітохондрій в кардіоміоцитах, відповідно, до $88,07 \times 10^{-2}$ мкм та $92,05 \times 10^{-2}$ мкм ($P < 0,05$), в той час як до лікування ця величина складала $68,3 \times 10^{-2}$ мкм. Сумісне застосування небіволу спільно з ангіоліном та елгацином нормалізувало кількісні показники мітохондрій. Площа зрізу зменшувалась відповідно з $28,67 \times 10^{-2}$ мкм та $30,24 \times 10^{-2}$ мкм при вихідних значеннях $54,98 \times 10^{-2}$ мкм ($P < 0,05$).

Саркоплазматична сітка представлена каналцями, діаметр яких варіював (рис. 3.16 А). Впливав небіволол і на стані гемомікроциркуляції. Це, в першу чергу, проявлялося збільшенням кількості гемомікросудин, число яких у щурів з АГ було суттєво зменшеним. Повсюдно спостерігалися кровоносні капіляри невеликого діаметру, утворені однією ендотеліальною клітиною, яка містила функціонально активне, велике за розмірами ядро з переважанням еухроматину (рис. 3.16 Б). Це давало підставу віднести ці мікросудини до новостворених. У периферичних ділянках ендотеліоцитів містилося велике число мікропіноцитозних пухирців, які приймали участь у трансендотеліальному переносі речовин (рис. 3.16 А).

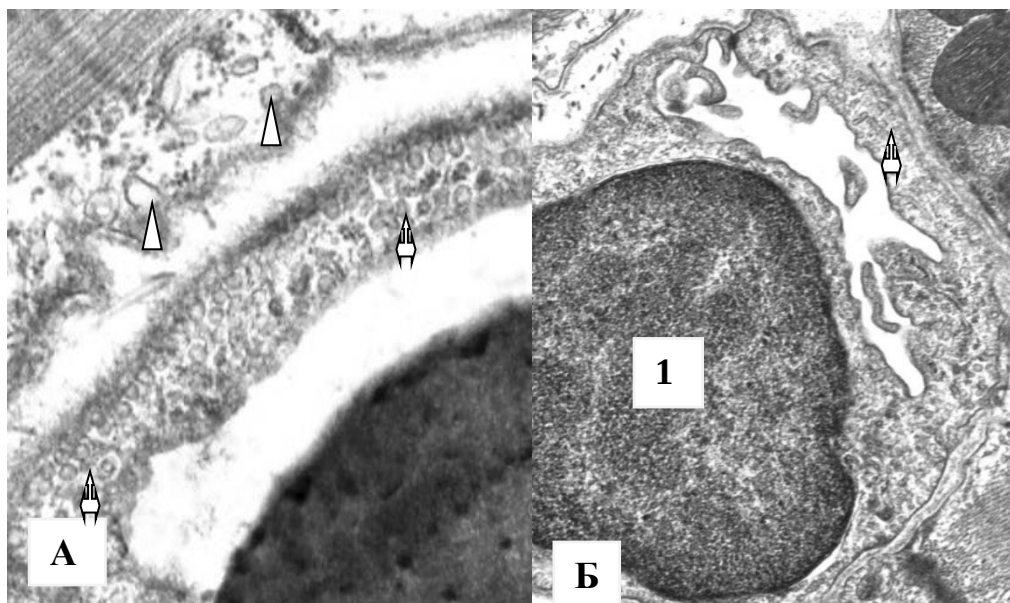


Рис. 3.16. Фрагмент міокарда лівого шлуночка щура з АГ, який отримувач небіволон. Канальці СПС ($\triangle$) у кардіоміоцитах. Мікропіноцитозні пухирці ($\rightarrow$), ядро (1) в ендотеліоциті капіляра.

Електронно-мікроскопічні фото. Зб. А x 21000; Б x 9000.

Під дією небіволону дещо зменшувалося, число дрібних канальців і збільшувало кількість середніх за розмірами (рис. 3.17). Діаметр канальців СПС великих за розміром збільшувався до 8% .

Сумісне застосування небіволону разом з ангіоліном та елгацином не призводило до статистично достовірних порушень у розмірах канальців СПС міокарда у порівнянні з АГ (рис. 3.17 та рис.3.18).

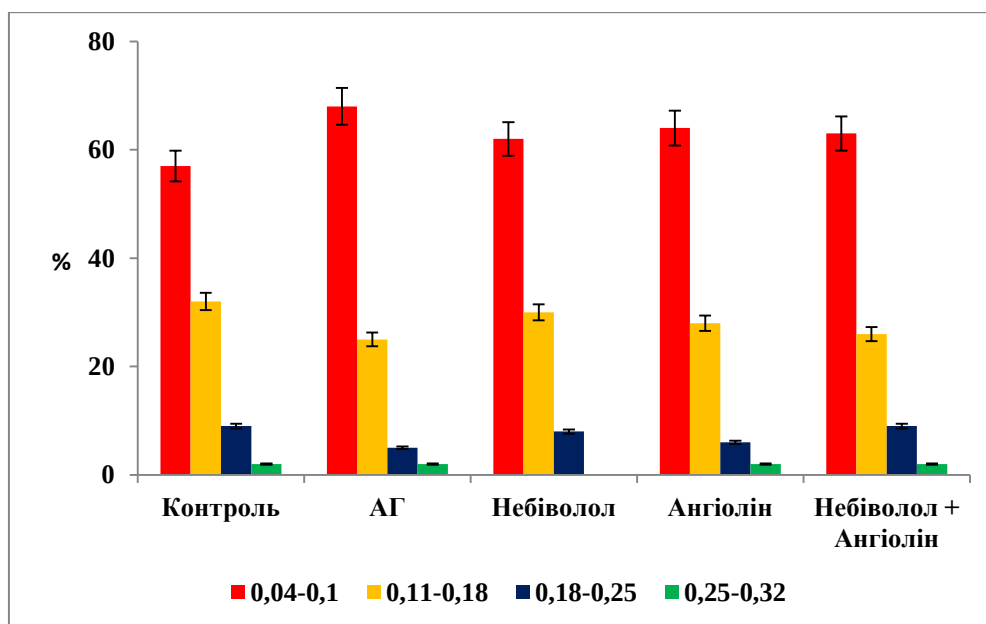


Рис. 3.17. Розподіл каналців саркоплазматичної сітки за діаметром в кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночка нормотензивних щурів (контроль), щурів з артеріальною гіпертензією (АГ) та щурів з АГ після застосування небівололу, ангіоліну та небівололу з ангіоліном. По осі абсцис – діаметр каналців (10^{-2} мкм). По осі ординат – кількість каналців у %.

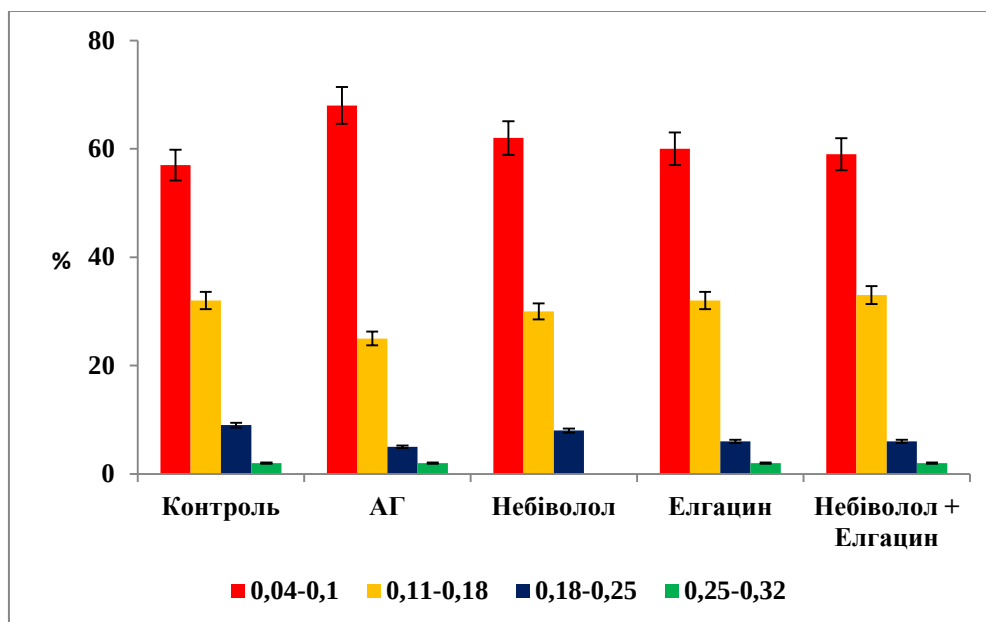


Рис. 3.18. Розподіл каналців саркоплазматичної сітки за діаметром в кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночка нормотензивних щурів (контроль), щурів з артеріальною гіпертензією (АГ) та щурів з АГ після застосування небівололу, елгацину та небівололу з елгацином. По осі абсцис – діаметр каналців (10^{-2} мкм). По осі ординат – кількість каналців у %.

На ультраструктурному рівні це проявляється суттєвим зменшенням числа перескорочених саркомерів у кардіоміоцитах лівого шлуночка, що в свою чергу відображається на цілісності міофібрил. Про це свідчить показник об'ємної щільності міофібрил, величина якого у щурів з АГ після прийому небівололу наближувалась до норми, хоча і не досягала контрольних величин.

Електронномікроскопічний аналіз показав, що небіволол позитивно впливає на ультраструктуру міокарда правого передсердя. Передсердні кардіоміоцити у щурів з АГ, що отримували небіволол, представлені у вигляді витягнутої форми, ультраструктура яких, в основному, збережена (рис. 3.19). Міофібрили організовані у типові саркомери, в яких на поздовжніх зрізах чітко розрізняються усі зони та диски (рис. 3.19).

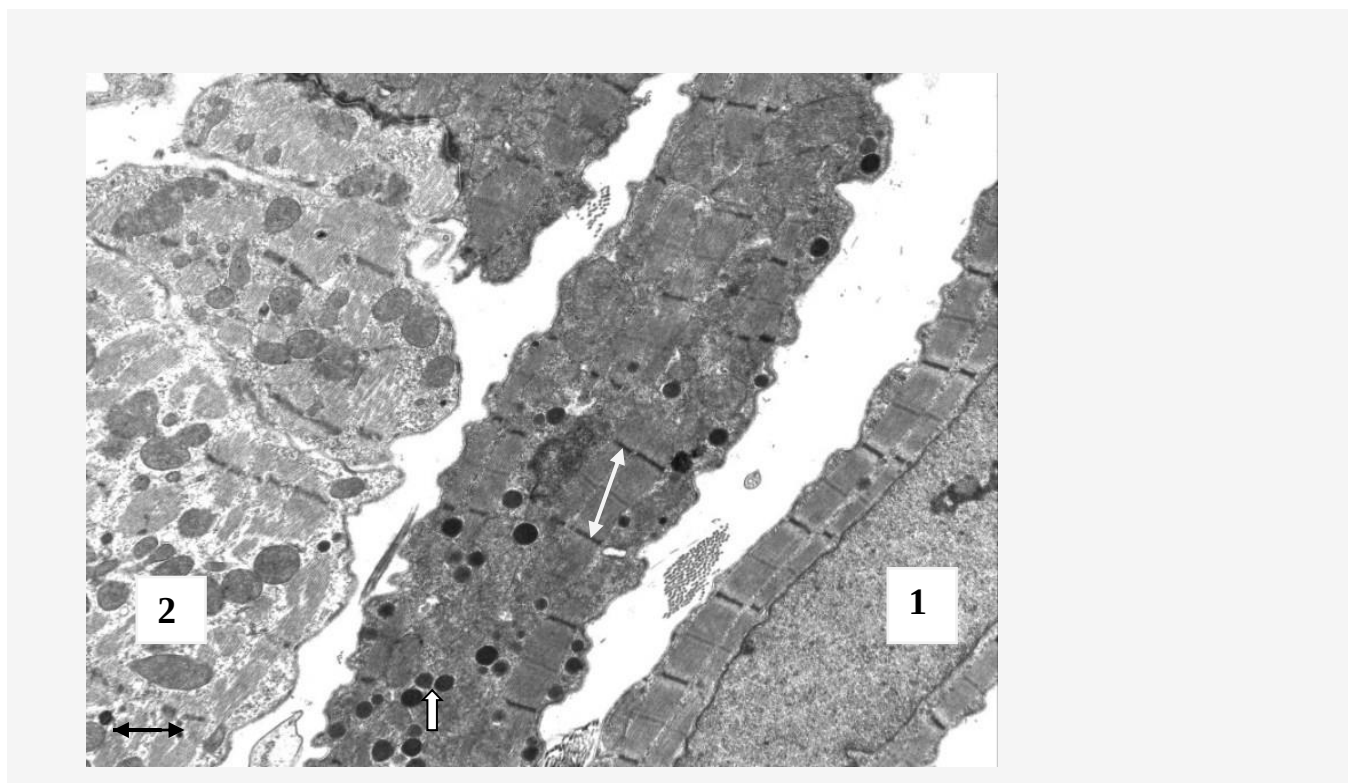


Рис. 3.19. Фрагмент міокарда правого передсердя щура з АГ після застосування небівололу. Ядро (1), міофібрили організовані у саркомери (↔), мітохондрії (2), передсерді секреторні гранули (↑) в кардіоміоцитах. Електронно-мікроскопічне фото. Зб. А x 16000

Позитивний вплив небівололу на стан скоротливого апарату кардіоміоцитів проявлявся збільшенням об'ємної щільності міофібрил та

зменшенням розтягнутості саркомерів, тобто їх довжини, у порівнянні з нелікованими тваринами з АГ [54]. Небіволол сприяє відновленню розмірних та кількісних показників мітохондрій в передсердних кардіоміоцитах. Їх площа значно перевищувала цей показник у нелікованих щурів з АГ і статистично не відрізнялася від контролю як за середніми показниками, так і за їх розподілом за площею.

Поміж мітохондрій та міофібрил розташовувалося значне число рибосом та полісом, добре розвинуті каналці зернистої ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі (рис. 3.20 А, Б).

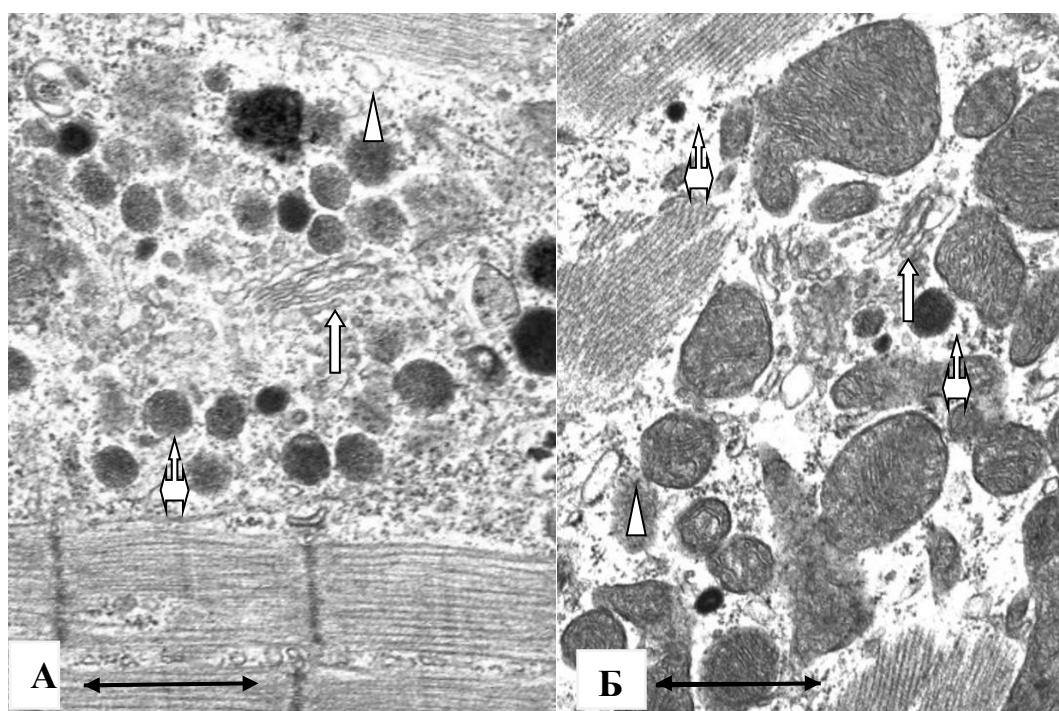


Рис. 3.20. Фрагменти передсердних кардіоміоцитів щурів з АГ після застосування небіволулу. Канальці зернистої ендоплазматичної сітки (Δ), комплексу Гольджі ($\uparrow$), передсерді гранули ($\lrcorner$).

Електронно-мікроскопічні фото. Зб. А x 16000; Б x 18000.

Канальці саркоплазматичної сітки в передсердних кардіоміоцитах щурів з АГ, які отримували небіволол, мали середній діаметр $(8,23 \pm 0,05) \times 10^{-2}$ мкм, що статистично не відрізнялось від аналогічного показника у щурів з АГ, де він становив $(8,14 \pm 0,07) \times 10^{-2}$ мкм (рис. 3.17).

Значна поширеність органел біосинтетичного плану – канальців зернистої ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі у щурів з АГ, що отримували небіволол, корелювала із збільшеним числом передсердних гранул, у порівнянні з щурами з АГ. Збільшення загального числа гранул супроводжувалось збільшенням відсотка гранул I та II типу, тобто гранул, які синтезуються та накопичують ПНУП. При цьому площа таких гранул перевищувала показник не тільки у нелікованих тварин, а й у контролі (табл. 3.7).

Відсоток гранул III типу та їх середня площа, яка у нелікованих щурів з АГ була збільшена, у порівнянні з контролем, зменшувалась під впливом небівололу (табл. 3.7). Тобто, небіволол покращував процеси синтезу та секреції ПНУП в передсердних кардіоміоцитах. Однак слід відмітити, що повної нормалізації цих процесів не відбувається. Про це свідчить переважання гранул III типу над I та II типом, тоді як у контролі більшість складали гранули I та II типу, і збільшення площі усіх типів гранул у порівнянні з контролем (табл. 3.7).

Щодо гемомікроциркуляції, то небіволол викликає збільшення кількості кровоносних мікросудин та активацію процесів трансендотеліального переносу речовин в їх ендотеліальних клітинах в правому передсерді щурів з АГ.

Застосування метаболічних препаратів ангіоліну та елгацину у щурів з АГ відновлювало кількісні показники гранул I та II типу на 87% та 89% відповідно ($P \leq 0,05$). Сумісне застосування небівололу з ангіоліном і елгацином підвищувало кількість гранул I та II типу, відповідно, на 77 і 62% (табл. 3,7).

Таблиця 3.7

Кількісні показники передсердних гранул в кардіоміоцитах правого передсердя у нормотензивних та гіпертензивних щурів та щурів з АГ після застосування небівололу

Групи	Число гранул у стандартном у фрагменті	Співвідношення гранул у %		Середня площа гранул, 10^{-2} мкм ²	
		I, II типи	III тип	I, II типи	III тип
Н	30,1±2,3	61,2±1,5	39,7±2,1	3,41±0,01	2,42±0,02
АГ	8,2±1,1*	32,3±2,2*	68,4±2,1*	2,45±0,03*	2,70±0,01*
Небіволол	21,3±3,8*,**	45,8±1,9*,**	55,5±2,3*,**	4,36±0,03*,**	2,59±0,02*,**
Ангіолін	23,2±2,2**	60,3±2,1**	40,9±2,2**	3,14±0,02,**	2,33±0,02*,**
Елгацин	25,1±2,9**	61,1±2,3**	39,9±2,4**	3,42±0,02,**	2,24±0,02*,**
Небіволол та Ангіолін	22,1±2,7**	57,2±2,5**	43,1±2,6**	3,98±0,02,**	2,55±0,02*,**
Небіволол та Елгацин	22,5±2,9**	52,1±2,7**	48,2±2,8**	3,02±0,02,**	2,28±0,02*,**

Примітка: *- різниця у порівнянні з нормотензивними щурами ($P \leq 0,05$)

** - різниця у порівнянні з гіпертензивними щурами ($P \leq 0,05$)

Позитивний вплив небівололу на ендокринну функцію кардіоміоцитів у передсерді відображався збільшенням числа передсердних гранул, кількість яких знижена у щурів з АГ активіцією синтезу ПНУП. Знижений, у порівнянні з контролем їх відсоток, можливо, частково компенсувався їх збільшеним розміром. Виведення цього гормону поза межі кардіоміоцитів регулювалось розтягуванням кардіоміоцитів (табл. 3,8).

У той же час, до кінця не з'ясовано чи розтягнення передсердь безпосередньо впливає на секрецію ПНУП, чи діє через такі фактори, як ендотелін, оксид азоту або ангіотензин II, які виділяються у відповідь на розслаблення серцевих м'язів. Ще одним механізмом регулювання «стретч»-індукованого виділення ПНУП є транслокація Ca^{2+} . Порушення внутрішньоклітинного регулювання Ca^{2+} призводить до змін секреції ПНУП. Небіволол зменшував ступінь розслаблення

міофібрил в кардіоміоцитах правого передсердя щурів з АГ, про що свідчить повернення до контрольного показника середньої довжини саркомерів. Він сприяв відновленню міофібрил в передсердних кардіоміоцитах, об'ємна щільність яких у щурів з АГ була статистично знижена. Небіволол нормалізував процеси синтезу та секреції ПНУП, ультраструктурною ознакою якого є якісний та кількісний аналіз передсердних секреторних гранул, вміст яких в значній мірі наближувався до контролю. Небіволол позитивно впливав на скоротливі, енергетичні та секреторні процеси в передсердних кардіоміоцитах щурів з АГ (рис. 3.21, 3.22), але повністю не нормалізував їх, що обумовлює до застосування поряд з цим препаратом метаболічних лікарських засобів. Характерною особливістю міокарда щурів з артеріальною гіпертензією є розповсюдженість набряку у кардіоміоцитах, ендотеліальних клітинах гемомікросудин та інтерстиційному просторі. Ступінь ультраструктури змін в кардіоміоцитах, зокрема набряку цитоплазми і деструкції саркомерів, переважав у лівому шлуночку над правим передсердям (ПП).

Небіволол разом з метаболічними суттєво вплинув на відновлення структурно-функціональної організації міокарда. Відмічено репарацію скоротливих міофібрил, організацію саркомерів, зменшення набряку цитоплазми та новоутворення секреторних гранул в ПП. Лише в деяких випадках реєстрували незначний периваскулярний набряк без суттєвого порушення інтерстиційного простору. Позитивні зміни після застосування небіволу разом з метаболічними засобами відображались на кількісних показниках мітохондрій де також відбувалось відновлення ультраструктури. Мітохондрії змінювали не тільки кількісні показники, але й свої розміри. Відбувалось порушення рівноваги злиття та ділення органел, що вело їх до фрагментації.

Таблиця 3.8

Морфометричні показники кардіоміоцитів міокарда правого передсердя щурів з артеріальною гіпертензією при застосуванні небівололу, ангіоліну, елгацину, небівололу з ангіоліном та небівололу з елгацином.

Групи	Об'ємна щільність МФ, %	Довжина саркомера, мкм	Мітохондрії			МТ/МФ
			Об'ємна щільність, %	Кількісна щільність, $10^{-2}/\text{мкм}^2$	Площа 10^{-2}мкм^2	
Контроль	33,88±0,448	0,92±0,003	21,70±0,375	79,59±1,434	28,60±0,435	0,82±0,021
АГ	29,62±0,933*	1,08±0,003*	20,09±0,913	117,7±4,725*	17,99±0,198*	0,76±0,036*
Ангіолін	30,9±0,627	1,01±0,006*	22,31±1,207	103,90±2,561**	21,32±0,221*,**	0,78±0,028*,**
Елгацин	31,79±0,782	0,99±0,005*,**	22,61±0,515	85,09±2,437**	25,82±0,314*,**	0,71±0,029
Небіволол	31,71±0,744	1,02±0,007*,**	20,56±0,457	81,69±2,324**	29,19±0,268*,**	0,79±0,012
Небіволол та Ангіолін	32,21±0,619	1,01±0,004*,**	20,74±0,456	87,63±2,413**	22,20±0,219*,**	0,78±0,011
Небіволол та Елгацин	31,12±0,353	0,93±0,003**	20,93±0,312	85,79±2,733**	27,14±0,334*,**	0,75±0,017

Примітка: *- різниця у порівнянні з нормотензивними щурами ($P \leq 0,05$)

** - різниця у порівнянні з гіпертензивними щурами ($P \leq 0,05$)



Рис. 3.21. Ультраструктура кардіоміоцитів лівого шлуночка щурів з АГ. Збільшення щільності скоротливих міофіламентів, зменшення набряку цитоплазми кардіоміоцитів при введенні елгацину і небівололу. Електронोगрама: АГ+елгацин – 9000; АГ+небіволол – 20000.

Метаболічні препарати при застосуванні у щурів з АГ (таб.3.8) зменшували показники розміру саркомерів кардіоміоцитів ПП. Сумісне застосування антигіпертензивних препаратів з метаболічними лікарськими засобами нормалізували показники довжини саркомерів ПП майже до контрольних величин. Розмір саркомерів зменшувався під впливом небівололу разом з елгацином на 16% (таб.3.8).

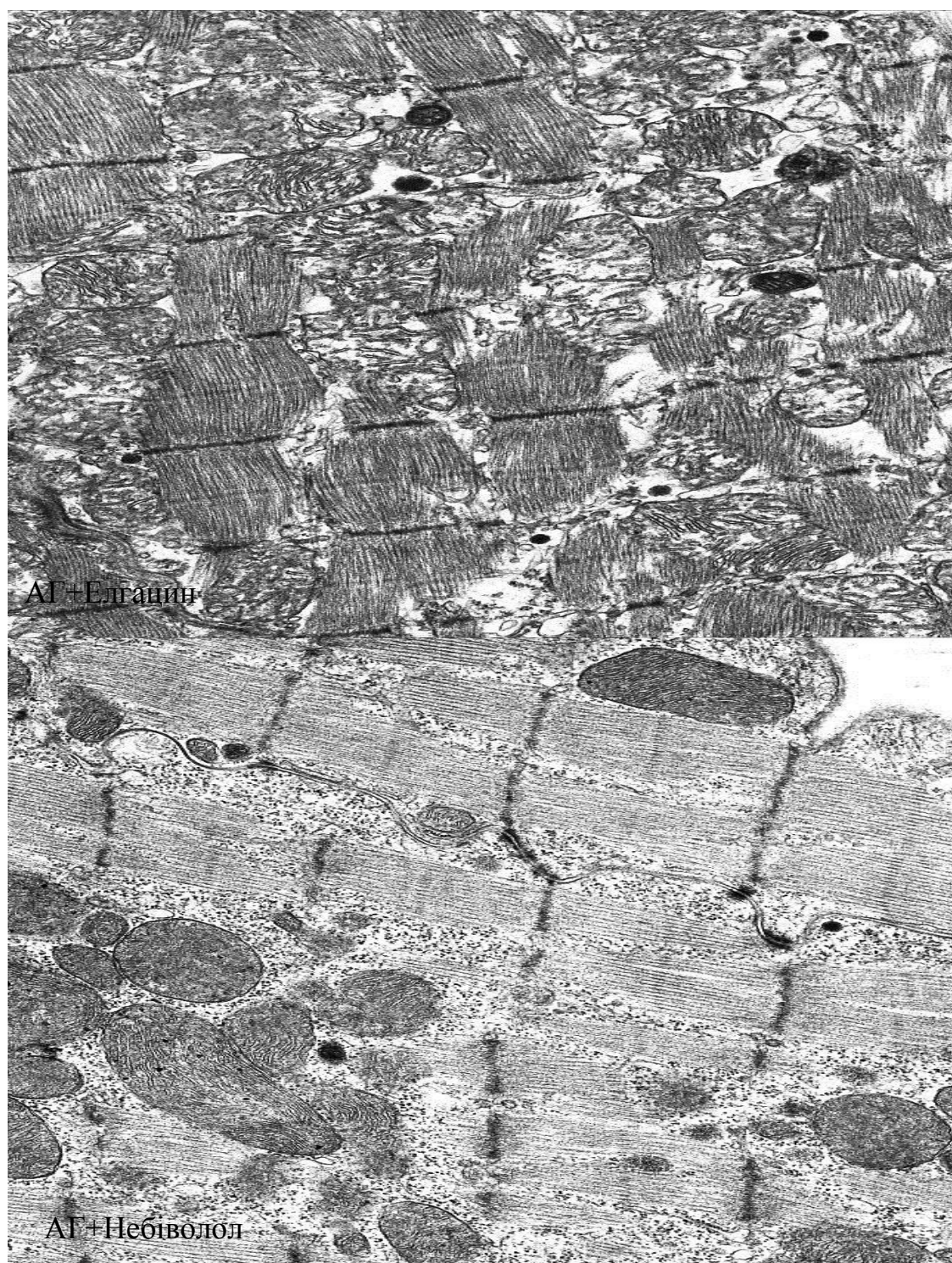


Рис. 3.22. Ультраструктура кардіоміоцитів правого передсердя щурів з АГ. Зменшення кількості скоротливих міофіламентів і редукція органел при АГ та відновлення ультраструктури мітохондрій при застосуванні антигіпертензивних засобів. Електронограма: АГ+елгацин x 15000; АГ+небіволол x 20000.

Провідним напрямком секреторної активності передсердя є утворення передсердного натрійуретичного пептиду (ПНУП), що депонується у специфічних

секреторних гранулах і за їх участі виводиться у кров, відіграючи важливу роль у регуляції кров'яного тиску і має гіпотензивний ефект [252]. У кардіоміоцитах ПП реєструвалися три типи гранул: електроннощільні гранули, оточені мембраною, гранули з підмембранним прозорим обідком і безмембранні гранули, сумарний розподіл яких суттєво знижувався у щурів з АГ до $8,2 \pm 1,1$ проти $30,1 \pm 2,3$ у нормотензивних тварин, тобто на 72,6% ($P < 0,05$). У структурі гранул превалювали гранули III типу, тобто ті, що перебували на різних стадіях секреції, а також зменшення кількості гранул пов'язано із їх секрецією, але не виключено і порушення їх синтезу (табл. 3.7). При застосуванні досліджуваних препаратів встановлено відновлення секреторної активності міозитів ПП при застосуванні небівололу кількість гранул була меншою від контрольних значень в середньому на 17%. Очевидно, що препарати різних фармакологічних груп та механізмів дії відновлюють гормонпродукуючу функцію передсердя, а неоднорідність гранул є відображенням різних стадій процесу синтезу та секреції.

Проведеними дослідженнями встановлено, що небіволол знижує підвищений артеріальний тиск у щурів на 11,6%. Сумісне застосування небівололу разом з метаболічними препаратами не призводило до зменшення артеріального тиску у щурів з АГ у порівнянні з монотерапією небівололом.

Небіволол статистично достовірно впливав на підвищений гемоліз еритроцитів щурів з АГ. Під його впливом осмотична резистентність мембран еритроцитів покращувалась. Поєднане застосування небівололу разом з метаболічним препаратом ангіолін призводило до зниження відсотка гемолізу еритроцитів на 31,9% у порівнянні з АГ та на 12,2% у порівнянні з монотерапією небівололом. Щодо впливу на мембрани еритроцитів, то комбінація небівололу разом з ангіоліном була ефективнішою.

Небіволол при застосуванні у щурів з АГ призводить до перерозподілу у міокарді міристинової, пентадеканової, пальмітинової, стеаринової, олеїнової, лінолевої та арахідонової кислот у порівнянні до показників нормотензивних щурів. В наслідок цього змінювались взаємовідносинами між насиченими та ненасиченими ЖК. Але при сумісному застосуванні небівололу разом ангіоліном

або елгацином відсоток досліджуваних ЖК міокарда у щурів з АГ відновлювався до показників нормотензивних щурів у порівнянні з групою щурів при монотерапії небівололом.

Ультраструктура міокарда лівого шлуночка і правого передсердя у нормо - і гіпертензивних щурів має окремі структурно-функціональні особливості. Збільшення площі мітохондрій у щурів з АГ в ЛШ корелює із зменшенням їх кількості, а зменшення середньої площі в ПП із збільшенням кількісної щільності. Небіволол при застосуванні у щурів з АГ з метаболічним препаратом ангіолін збільшував довжину саркомера у порівнянні з іншими антигіпертензивними препаратами тим самим зменшуючи перескорочення міофібрил у лівому шлуночку більш істотно за інші комбінації препаратів.

Небіволол покращує процеси синтезу та секреції ПНУП в передсердних кардіоміоцитах. Але слід відмітити кількість зруйнованих гранул, яка переважала над новоутвореними та зрілими гранулами в сукупності. Саме сумісне застосування небівололу з ангіоліном зменшувало кількість гранул III типу до 43,1% та збільшувало вміст гранул I та II типів до 57,2%.

Проведені дослідження вказують на доцільність поєднаного застосування небівололу разом з ангіоліном або елгацином при змінених показниках ЖК міокарда на фоні фармакотерапії небівололом при АГ.

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРИНДОПРИЛУ І МЕТАБОЛІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПЕРЕБІГ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЩУРІВ

4.1 Зміни артеріального тиску й осмотичних властивостей мембран еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією під впливом периндоприлу, поєднаного з метаболічними препаратами.

В інтактних щурів до початку експерименту АТ становив 104.6 ± 5.0 мм рт ст і через 60 днів дослідження АТ практично не змінився і дорівнював 106 ± 5.0 мм рт ст. У щурів з артеріальною гіпертензією на початку експерименту артеріальний тиск фіксували у межах 157.0 ± 5.0 мм рт ст, а через 60 діб – 156 ± 5.0 мм рт ст, тобто цей показник залишався статистично однотипним протягом усього періоду спостережень і був суттєво вищим ніж у нормотензивних щурів.

У гіпертензивних щурів, які отримували периндоприл, артеріальний тиск на початку експерименту дорівнював 155 ± 5.0 мм рт ст, а через 60 діб знизився до 138 ± 6.0 мм рт ст, що статистично нижче показника до лікування, хоча і не досягає контрольних величин, статистично перевищуючи їх [58]. (табл. 4.1).

Ангіолін та елгацин при застосуванні у щурів з артеріальною гіпертензією не знижували артеріальний тиск у порівнянні до показників гіпертензивних щурів без лікування. Сумісне застосування периндоприлу з метаболічними препаратами статистично достовірно знижувало артеріальний тиск у щурів з артеріальною гіпертензією. Периндоприл з ангіоліном знижували з 157 ± 2.0 мм рт ст до 140 ± 5.0 мм рт ст а периндоприл з елгацином з 155 ± 2.0 мм рт ст до 136 ± 5.0 мм рт ст.

Периндоприл як монотерапія і в сукупності з метаболічними лікарськими засобами зумовлює достовірне зниження артеріального тиску, тоді як метаболічні препарати при окремому застосуванні не впливали на артеріальний тиск у щурів з АГ.

Таблиця 4.1

Зміни артеріального тиску у щурів з артеріальною гіпертензією до та після застосування периндоприлу, ангіоліну, елгацину та при їхнього сумісному застосуванні

Групи тварини	Артеріальний тиск у мм рт. ст	
	Початок експерименту	Через 60 днів
Нормотензивні щури (контроль)	104,6 ± 5,0	106 ± 5,0
Щури з АГ (контроль)	157 ± 5,0*	156 ± 5,0*
Щури з АГ +периндоприл	155±5,0*	138±6,0*,**
Щури з АГ+ ангіолін	155±2,0*	149±2,0*,**
Щури з АГ+ елгацин	154±2,0*	153±2,0*
Щури з АГ+периндоприл та ангіолін	157±2,0*	140±5,0*,**
Щури з АГ+периндоприл та елгацин	155±2,0	136±5,0*,**

Примітка: * Статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P < 0,05$).

** Статистично достовірна різниця порівняно з показником на початку лікування ($P < 0,05$).

Осмотичний стан резистентності еритроцитів у щурів з АГ свідчить про порушення функції еритроцитарних мембран у тварин з цією патологією. Широта показників осмотичної резистентності еритроцитів гіпертензивних щурів виходила за межі початкових значень, що свідчило про значне підвищення проникності мембран у щурів з АГ. Периндоприл при застосуванні у щурів з АГ в 0,4% розчину NaCl зменшив проникність мембран щодо рівня гіпертензивних щурів ($35,4 \pm 1,7\%$ гемолізу еритроцитів проти $57,3 \pm 8,4\%$ у щурів з АГ) ($P \leq 0,05$) (табл. 4.2).

Так, застосування периндоприлу при монотерапії, нормалізовувало показник гемолізу мембран еритроцитів щурів з АГ, у 0,4% розчину натрію хлориду на 38,4%, у комбінації з ангіоліном на 31,7%, з елгацином на 23,1%.

Таблиця 4.2

Стан осмотичної резистентності мембран еритроцитів щурів з АГ за умов дії периндоприлу та його сумісного застосування з метаболічними препаратами

Групи тварин	Концентрація NaCl (%)				
	0,5	0,45	0,4	0,35	0,1
	Відсоток гемолізу				
Нормотензивні щури (контроль)	0	0	24,3±5,6	74,4±4,2	100±0
Щури з АГ	4,7	37,5±3,4*	57,3±8,4*	100±0*	100±0
Щури з АГ, які отримували периндоприл	0	0	35,4±1,7**, *	90,5±4,5**	100±0
Щури з АГ, які отримували ангіолін	0	0	41,3±6,1 **, *	79,5±6,2	100±0
Щури з АГ, що отримували периндоприл та ангіолін	0	0	39,2±1,2**, *	83,7±3,5	100±0
Щури з АГ, яким вводили елгацин	0	0	40,2±6,5 **, *	77,5±4,2	100±0
Щури з АГ, що отримували периндоприл та елгацин	0	0	44,1±6,2**, *	88,1±5,1	100±0

Примітка: * статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($p < 0,05$).

** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ ($p < 0,05$).

Тобто, сумісне застосування периндоприлу разом з досліджуваними метаболічними препаратами, статистично достовірно, не впливало на стан осмотичної резистентності мембран еритроцитів у порівнянні з монотерапією периндоприлом. Але слід відмітити показники гемолізу мембран еритроцитів при комбінації периндоприла з ангіоліном в 0,35% розчину натрію хлориду, де відсоток знизився зі 100% при АГ до 83,7% [46].

Таким чином, у щурів з АГ встановлені значні зміни у показниках осмотичної резистентності мембран еритроцитів у порівнянні з нормотензивними щурами. Застосування антигіпертензивного препарату периндоприл разом з метаболічними засобами не сприяє до більшого зниження гемолізу мембран еритроцитів у порівнянні до показників монотерапії периндоприлом.

4.2 Вплив периндоприлу та його комбінації з метаболічними препаратами на вміст жирних кислот в міокарді щурів з артеріальною гіпертензією.

Периндоприл відновлював в міокарді рівні насичених і ненасичених ЖК (табл. 4.3), проте рівень лінолевої кислоти був нижчий на 29%, а вміст олеїнової збільшився майже в 2 рази порівняно з нормотензивними щурами. Введення периндоприлу не лише відновило, але і викликало перерозподіл ЖК. Порівняно із контролем АГ вміст пальмітинової підвищився на 27%. Сумісне застосування периндоприлу та ангіоліну (табл. 4.3) підвищує вміст лінолевої кислоти на 26%, ліноленової кислоти на 42%, олеїнової кислоти на 26%, арахідонової ЖК знижується на 18%, сума насичених ЖК підвищується 14% порівняно з монотерапією периндоприлом.

Таблиця 4.3

Вміст жирних кислот у % в міокарді гіпертензивних щурів при застосуванні периндоприлу, ангіоліну, периндоприлу з ангіоліном.

Назва ЖК та група	Міокард				
	К	АГ	Периндо-прил	Ангіолін	Периндо-прил та Ангіолін
Міристинова 14:00	1,3±0,3	1,3±0,3	2,0±0,1	1,4±0,3	1,6±0,3
Пентадеканова 15:00	0,6±0,1	0,5±0,1	0,9±0,1	0,6±0,1	0,7±0,1
Пальмітинова 16:00	19,3±1,0	13,7±1,0*	17,4±1,3**	17,3±1,0	17,7±1,0
Маргарінова 17:00	0,4±0,1	0,3±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1
Стеаринова 18:00	12,7±1,0	10,9±1,0	11,7±1,0	11,2±1,0	11,9±1,0
Олеїнова 18:1	8,3±0,5	7,7±0,8	15,7±1,3*,**	7,9±1,0	11,6±1,1
Лінолева 18:2	18,8±1,3	17,4±1,0	13,3±1,3*,**	17,7±1,0	16,8±1,0
Ліноленова 18:3	0,4±0,1	0,4±0,1	0,7±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1
Арахідонова 20:4	36,6±1,3	47,8±1,6*	37,9±1,3**	41,2±1,0	39,0±1,0
Сума НЖК	34,4±2,0	26,7±1,8*	32,4±1,8**	29,8±1,8*	30,4±1,6*
Сума ННЖК	65,6±2,0	73,3±1,8*	67,6±1,8**	70,2±1,8*	66,7±1,8*
Сума ПНЖК	55,8±1,8	65,6±1,5*	51,9±1,6**	60,3±1,5*	59,9±1,5*

Примітка: * статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($p < 0,05$).

** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ ($p < 0,05$).

Встановлено, що периндоприл відновлює в міокарді рівні насичених і ненасичених ЖК навіть при монотерапії. Слід відмітити статистично достовірний перерозподіл у порівнянні до нормотензивних тварин [47]. Так, вміст олеїнової ЖК збільшився з 7,7% при АГ до 15,7% за монотерапії периндоприлом у порівнянні до 8,3% у нормотензивних щурів. Також збільшувався вміст ліноленової ЖК з 0,4% у контрольних обох груп до 0,7%, міристинової з 1,3% до 2%, пентадеканової з 0,5% до 0,9% при застосуванні периндоприлу. Сумісне застосування периндоприлу з елгацином (табл. 4.4) та вплив на показники ЖК у міокарді був подібний до попередньої комбінації з ангіоліном.

Сумісне застосування периндоприлу та метаболічних препаратів нормалізує вміст лінолевої, ліноленової, олеїнової кислоти порівняно з монотерапією периндоприлом. Але потрібно відзначити показники суми НЖК, ННЖК та ПНЖК, які відновлюються до контрольних величин при монотерапії периндоприлом. Відновлення вмісту ненасичених жирних кислот залишається однотипним, як за монотерапії периндоприлом так і при сумісному застосуванні з метаболічними засобами. Таким чином периндоприл нормалізує показники суми ЖК статистично достовірно, як при монотерапії так і в комбінації з метаболічними засобами.

Сумісне застосування периндоприлу та елгацину, як і монотерапія периндоприлом статистично достовірно відновлює вміст пальмітинової кислоти у порівнянні до АГ.

Узагальнюючи результати про вплив на вміст ЖК в міокарді у щурів з АГ, слід відмітити, що периндоприл, як при монотерапії, так і при застосуванні з метаболічними засобами відновлює вміст ЖК у порівнянні з контрольними гіпертензивними щурами. Тобто можна стверджувати, що периндоприл не потребує додаткового супроводу метаболічної дії, що потрібно враховувати при виборі препаратів для комбінованої фармакотерапії АГ.

Таблиця 4.4

Вміст жирних кислот у % в міокарді гіпертензивних щурів при застосуванні периндоприлу, елгацину та периндоприлу з елгацином.

Назва ЖК та група	Міокард				
	К	АГ	Периндоприл	Елгацин	Периндоприл та Елгацин
Міристинова 14:00	1,3±0,3	1,3±0,3	2,0±0,1	1,3±0,3	1,7±0,3
Пентадеканова 15:00	0,6±0,1	0,5±0,1	0,9±0,1	0,5±0,1	0,6±0,1
Пальмітинова 16:00	19,3±1,0	13,7±1,0*	17,4±1,3**	16,1±1,0	16,5±1,0
Маргарінова 17:00	0,4±0,1	0,3±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1
Стеаринова 18:0	12,7±1,0	10,9±1,0	11,7±1,0	11,9±1,0	12,5±1,0
Олеїнова 18:1	8,3±0,5	7,7±0,8	15,7±1,3*,**	7,1±1,0	9,2±1,2
Лінолева 18:2	18,8±1,3	17,4±1,0	13,3±1,3*,**	18,2±1,0	16,1±1,1
Ліноленова 18:3	0,4±0,1	0,5±0,1	0,7±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1
Арахідонова 20:4	36,6±1,3	47,8±1,6*	37,9±1,3**	40,2±1,0	39,3±1,2
Сума НЖК	34,4±2,0	26,7±1,8*	32,4±1,8**	31,2±1,3*	35,7±1,8*
Сума ННЖК	65,6±2,0	73,3±1,8*	67,6±1,8**	69,3±1,6*	65,8±1,5*
Сума ПНЖК	55,8±1,8	65,6±1,5*	51,9±1,6**	62,3±1,5*	57,1±1,4*

Примітка: * статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($p < 0,05$).

** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ ($p < 0,05$).

4.3 Вплив периндоприлу в поєднанні з метаболічними препаратами на ультраструктуру міокарда лівого шлуночка у щурів з артеріальною гіпертензією.

Зниження АТ після застосування периндоприлу позитивно відображалось на ультраструктурі міокарда лівого шлуночка щурів. Переважна більшість кардіоміоцитів містила міофібрили, організовані в типові саркомери без ознак перескорочення, які в основному зберігали свою цілісність.

Якісний аналіз підтверджений кількісними даними. Значно збільшився об'єм, який займали міофібрили в кардіоміоцитах (до $45,87 \pm 3,30\%$), у порівнянні з об'ємною щільністю міофібрил у тварин без лікування ($38,03 \pm 2,73\%$) ($P \leq 0,05$). Останній показник значно менший, ніж у щурів контрольної групи (табл. 4.5).

Аналіз характеру розподілу кардіоміоцитів за об'ємною щільністю свідчив, що в контрольній групі більша частина кардіоміоцитів (45-60%) була заповнена міофібрилами. У щурів з АГ лише третина кардіоміоцитів містила такий відсоток міофібрил і з'являлися ділянки, де їх об'ємна щільність коливалася в межах 15-30% (рис. 4.1). Периндоприл, ангіолін, елгацин та їх сукупне застосування забезпечують відновлення міофібрил, зруйнованих у щурів з АГ, що проявлялося суттєвим збільшенням ділянок кардіоміоцитів, на 45-60% заповнених міофібрилами. Але повного відновлення міофібрил не відбувалось. Спостерігались окремі ділянки, хоча і у значно меншій кількості, ніж у нелікованих тварин, де міофібрили не перевищували 30% об'єму кардіоміоцитів.

Не досягали контрольних величин і кількість кардіоміоцитів із значним вмістом цих структур. Внаслідок цього середній показник об'ємної щільності міофібрил все ж залишався значно нижчим, ніж у контролі (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Морфометричні показники кардіоміоцитів міокарда лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією та при застосуванні периндоприлу, ангіоліну, елгацину, периндоприлу з ангіоліном та периндоприлу з елгацином.

Група тварин №	Об'ємна щільність Міофібрил (МФ), %	Довжина саркомера, мкм	Мітохондрії (МТ)			МТ/МФ
			Об'ємна щільність %	Кількісна щільність, $10^{-2}/\text{мкм}^2$	Площа 10^{-2}мкм^2	
Контроль	51,59±1,55	1,23±0,01	28,18±1,18	99,56±2,83	28,73±0,69	0,55±0,10
АГ	38,03±2,73*	0,87±0,01*	31,45±1,66	68,39±2,34*	54,98±4,61*	0,93±0,02*
Ангіолін	46,47±3,30*,**	0,95±0,01*,**	26,67±0,59**	80,09±0,46*,**	37,18±3,51*,**	0,59±0,02*,**
Елгацин	43,71±2,38*,**	0,97±0,01*,**	27,09±1,91**	107,11±2,71*,**	23,98±1,71***	0,61±0,02*,**
Периндоприл	45,87±3,30 *,**	1,02±0,01 *,**	27,98±0,59 **	83,09±0,46 *,**	34,64±3,51 *,**	0,68±0,02 *,**
Периндоприл та Ангіолін	42,34±2,80	1,12±0,02	25,41±0,44	87,28±0,41	38,51±4,23	0,72±0,03
Периндоприл та Елгацин	50,48±4,20	1,08±0,01	24,11±0,31	101,02±0,7	30,58±3,12	0,77±0,02

* статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P < 0,05$).

** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ ($P < 0,05$).

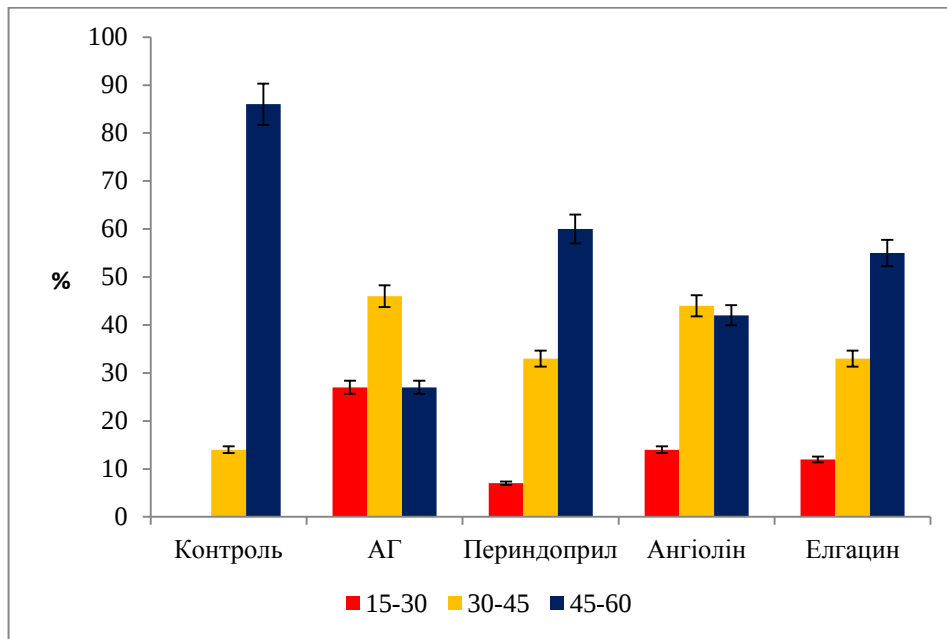


Рис. 4.1. Розподіл кардіоміоцитів за об'ємною щільністю міофібрил у міокарді лівого шлуночка щурів контрольної групи, щурів з АГ та щурів з АГ, які отримували периндоприл, ангіолін, елгацин. По осі абсцис – об'єм, який займають міофібрили в одиниці об'єму цитоплазми кардіоміоцита у %. По осі ординат – кількість кардіоміоцитів у %.

Позитивно впливає периндоприл не тільки на відновлення міофібрил, але і на саркомери [53]. Ознакою цього є наявність лише незначної кількості ділянок з перескороченими міофібрилами (рис. 4.2), тоді як у нелікованих щурів з АГ такі кардіоміоцити були розповсюджені (рис. 4.3 А).

Кількісний аналіз показав, що довжина саркомера в контрольній групі коливалася в межах 0,7-1,2 мкм при середньому показнику $1,23 \pm 0,01$ мкм. У щурів з АГ цей показник становив $0,87 \pm 0,01$ мкм, що на 30% нижче, ніж у контролі. Це зниження обумовлено наявністю значної кількості ($\approx 40\%$) саркомерів, діапазон довжини яких був 0,2-0,7 мкм.

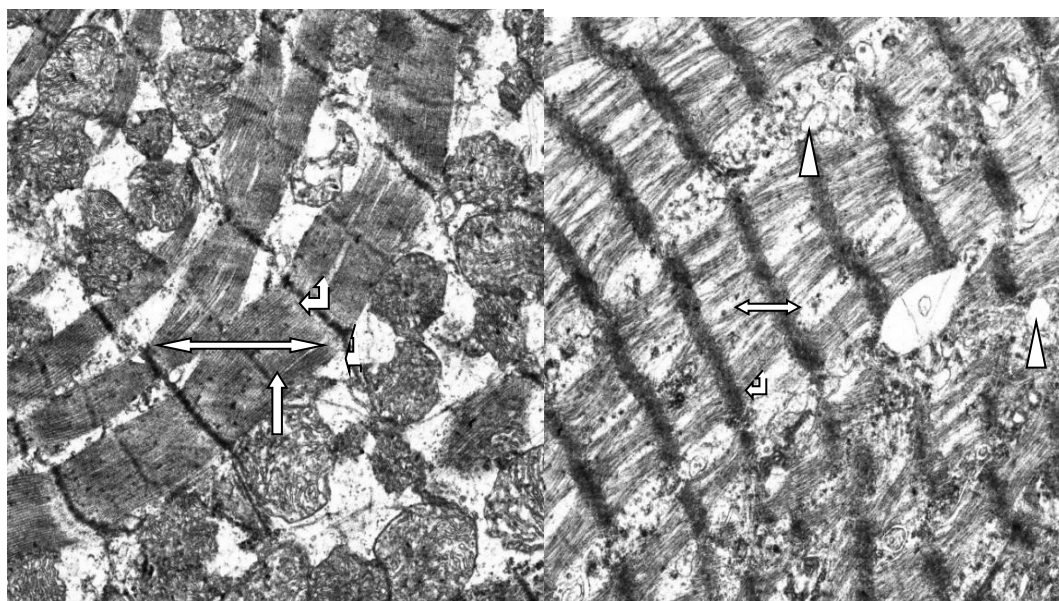


Рис. 4.2. Фрагменти кардіоміоцитів міокарда лівого шлуночка щурів з АГ, які отримували периндоприл.

А – Саркомери з широким А диском ($\longleftrightarrow$), де чітко розрізнялася Н зона ($\parallel$), та просвітленим І диском ($\square$) та Z пластинкою ($\perp$).

Б – Саркомери із звуженим А диском ($\longleftrightarrow$), де не розрізнялася Н зона, та ущільненим І диском ($\square$). Канальці саркоплазматичної сітки ($\triangle$).

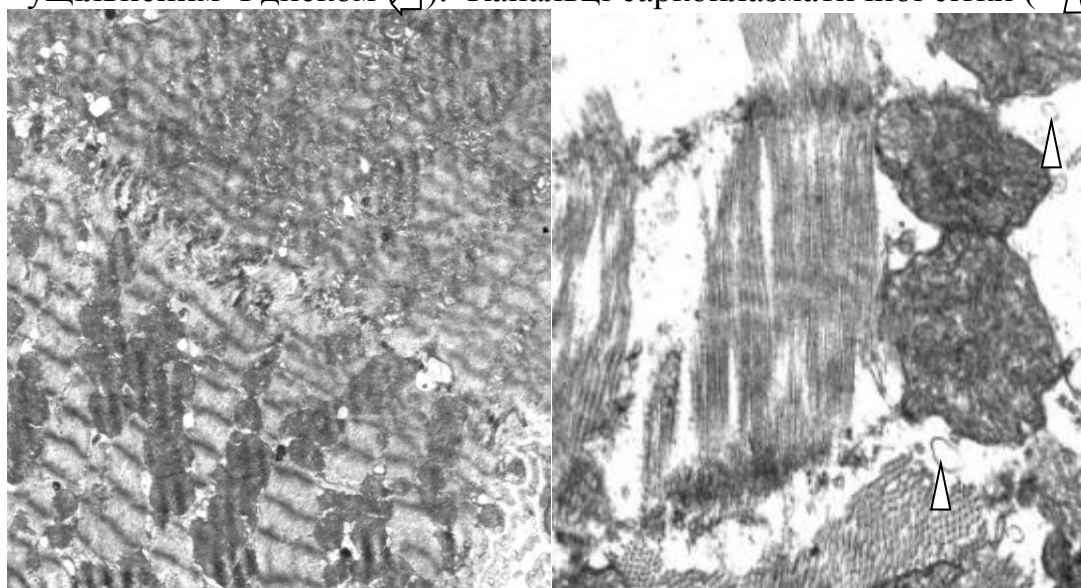


Рис. 4.3. Фрагменти міокарда лівого шлуночка серця щурів з АГ.

А – Кардіоміоцити з ознаками розладу скорочення міофібрил – саркомери із нерівномірно зменшеною довжиною А дисків та зближеними І дисками Б – Перерозтягнутий саркомер (1). Канальці саркоплазматичної сітки ($\triangle$). Електронно-мікроскопічні фото. Зб. А x 21000; Б x 9000.

У той же час існувало 10% перерозтянутих саркомерів, довжина яких перевищувала 1,2 мкм. Після застосування досліджуваних препаратів середня довжина саркомерів збільшувалась, у порівнянні з нелікованими щурами, але все ж

залишалася меншою, ніж у контролі (табл. 4.5). Ці зміни обумовлені зменшенням числа невеликих за довжиною саркомерів, серед яких відсутні різко звужені структури. Разом з тим, не зменшувалось, у порівнянні з нелікованими тваринами, число перерозтягнутих саркомерів, яких немає у щурів з АГ.

Зміни, які зазнає скоротливий апарат кардіоміоцитів при артеріальній гіпертензії та після застосування досліджувальних препаратів, нерозривно пов'язані із змінами енергетичного апарату – мітохондрій.

У контролі мітохондрії мали округлу або дещо витягнуту форму з чітко структурованими зовнішніми мембранами, щільно упакованими кристами та нешироким електронно-прозорим міжкристним простором. У щурів з АГ мітохондрії повсюдно змінені та демонстрували спектр ультраструктурних змін. Частина мітохондрій, зберігаючи цілісність зовнішніх мембран, містила зменшене число крист, які розташовувались в ущільненому матриксі. Інші мітохондрії мали звивисту зовнішню мембрану, нерівномірно розширений міжкристний простір, який подекуди набував великих розмірів і надавав органелам вакуолізованого вигляду. Деякі мітохондрії з деструктурованою зовнішньою мембраною та кристами виглядали як гомогенна маса помірної електронної щільності. Спостерігалися також поодинокі гіпертрофовані набряклі мітохондрії із залишками зовнішніх та внутрішніх мембран.

У щурів з АГ, які отримували периндоприл та метаболічні препарати, ультраструктура мітохондрій покращувалась у порівнянні з нелікованими тваринами, але все ж таки відрізнялась від контролю. Позитивні зміни проявлялись кращою збереженістю зовнішніх мембран; значна частина мітохондрій містила чітко структуровані, паралельно орієнтовані кристи. Разом з тим, відзначались поширені мітохондрії із звивистою зовнішньою мембраною та вакуолізованими кристами, які були розповсюджені у нелікованих щурів з АГ. Окремі гіпертрофовані мітохондрії не набували гігантських розмірів і містили незначну кількість крист.

Морфометричні дослідження показали, що середня площа зрізу мітохондрій в кардіоміоцитах щурів з АГ була збільшена до $(54,98 \pm 4,61) 10^{-2} \text{ мкм}^2$ проти

$(28,73 \pm 0,69)10^{-2}$ мкм² у контролі і зазнавала зворотного зменшення до $(34,64 \pm 3,51)10^{-2}$ мкм², що значно менше, ніж у нелікованих тварин, але більше у порівнянні з контролем (табл. 4.5). Аналіз розподілу мітохондрій за цим показником свідчив, що хоча співвідношення дрібних та середніх за площею мітохондрій дещо різнилось у контролі у лікованих щурів, характер гістограм був подібний. Більшу відмінність демонструвала гістограма площі мітохондрій у щурів з АГ, у яких утричі більша, ніж у контролі, популяція середніх за розмірами мітохондрій і наявні гігантські органели, чия площа перевищувала 0,15 мкм² (рис. 4.4., 4.5).

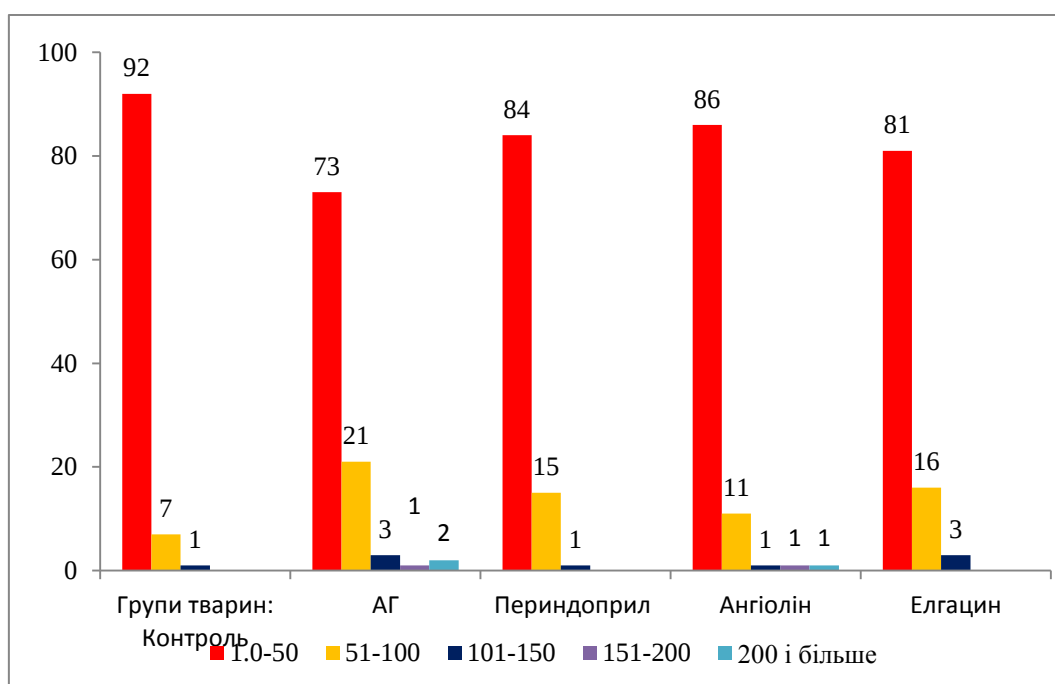


Рис. 4.4. Розподіл мітохондрій за площею в кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночка щурів контрольної групи, щурів з АГ та щурів з АГ, які отримували периндоприл, ангіолін, елгацин.

Зміни розмірів мітохондрій викликали перерозподіл їх кількості. У щурів з АГ після застосування дослідних препаратів збільшення розмірів мітохондрій супроводжувалось зменшенням їх кількості в одиниці площі кардіоміоцита (табл. 4.5). Слід відмітити, що у щурів з АГ розміри мітохондрій збільшувались майже удвічі, тоді як їх кількісна щільність - менше на 30%. Це обумовлено, очевидно, тим, що, окрім злиття частини органел, відбувалось утворення гігантських

мітохондрій з ознаками набряку та лізису їх матриксу і крист. Після застосування препаратів збільшення площі та зменшення кількості мітохондрій були приблизно врівноважені. Це, а також якісний аналіз, дало підставу вважати, що після лікування такі зміни обумовлені, в основному, злиттям мітохондрій і носили, скоріш усього, компенсаторний характер.

Унаслідок змін розмірів та кількості мітохондрій (рис. 4.5), об'ємна щільність цих органел в експериментальних групах залишалась статистично однотипною (табл. 4.8). У той же час, значні зміни об'ємів, які займали міофібрили в кардіоміоцитах, на фоні незмінених об'ємів мітохондрій призводили до змін співвідношень мітохондрій та міофібрил. У контрольній групі цей показник становив $0,55 \pm 0,10$, тобто одна одиниця об'єму мітохондрію обслуговувала дві одиниці об'єму міофібрил. У щурів з АГ співвідношення мітохондрії – міофібрили складало $0,93 \pm 0,02$, що значно (майже удвічі) вище, ніж у контролі. Це, з одного боку, може бути пов'язано із розвитком компенсаторних процесів в ушкоджених кардіоміоцитах, а з іншого - необхідністю збільшеної кількості мітохондрій, частина з яких функціонує неповноцінно. Застосування периндоприлу та метаболічних препаратів, хоча і зменшувало співвідношення мітохондрій та міофібрил, але не відновлювало їх до контрольних величин. Зменшення цього показника було обумовлено збільшеними об'ємами міофібрил. Крім того, необхідно враховувати, що і після застосування препаратів в кардіоміоцитах зберігалась частина мітохондрій із зміненою ультраструктурою, притаманною щурам з АГ, тобто із порушеною функцією.

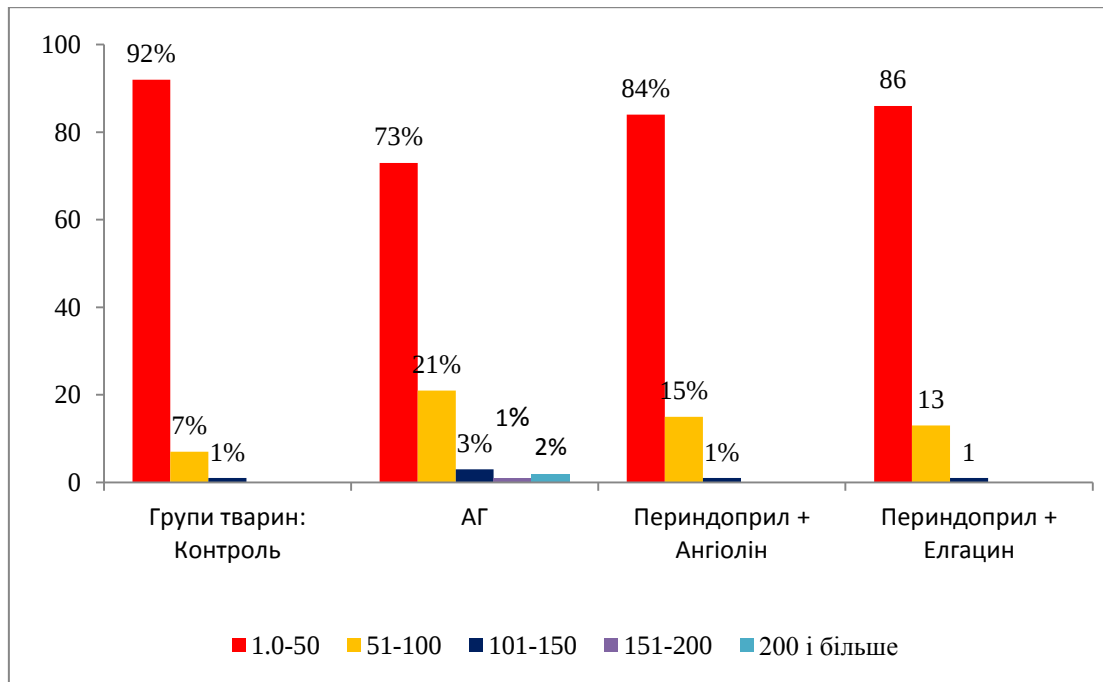


Рис. 4.5. Розподіл мітохондрій за площею в кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночка щурів контрольної групи, щурів з АГ та щурів з АГ, лікованих периндоприлом з ангіоліном, елгацином.

Структурами, які відіграють важливу роль у скороченні міофібрил є Т-трубочки та каналці саркоплазматичної сітки, через які проходять потоки кальцію в клітину. У контрольній групі середній діаметр цих каналців складав $(11,73 \pm 0,05) \times 10^{-2}$ мкм. При цьому більше половини з них мали невеликий діаметр, третина – середній діаметр і 10% - діаметр більше 1,8 мкм (рис.4.6). Артеріальна гіпертензія викликала зменшення розмірів цих каналців до $(10,35 \pm 0,04) \times 10^{-2}$ мкм. У кардіоміоцитах щурів з АГ переважали дрібні каналці і зменшене число каналців із середнім та великим діаметром (рис. 4.7). Застосування периндоприлу, ангіоліну чи елгацину та комбінації периндоприлу з метаболітом викликало підвищення середнього діаметру каналців у щурів з АГ. Цей показник був значно вищий, ніж у контролі, внаслідок того, що більшу частину складали середні та великі за діаметром каналці (рис. 4.6).

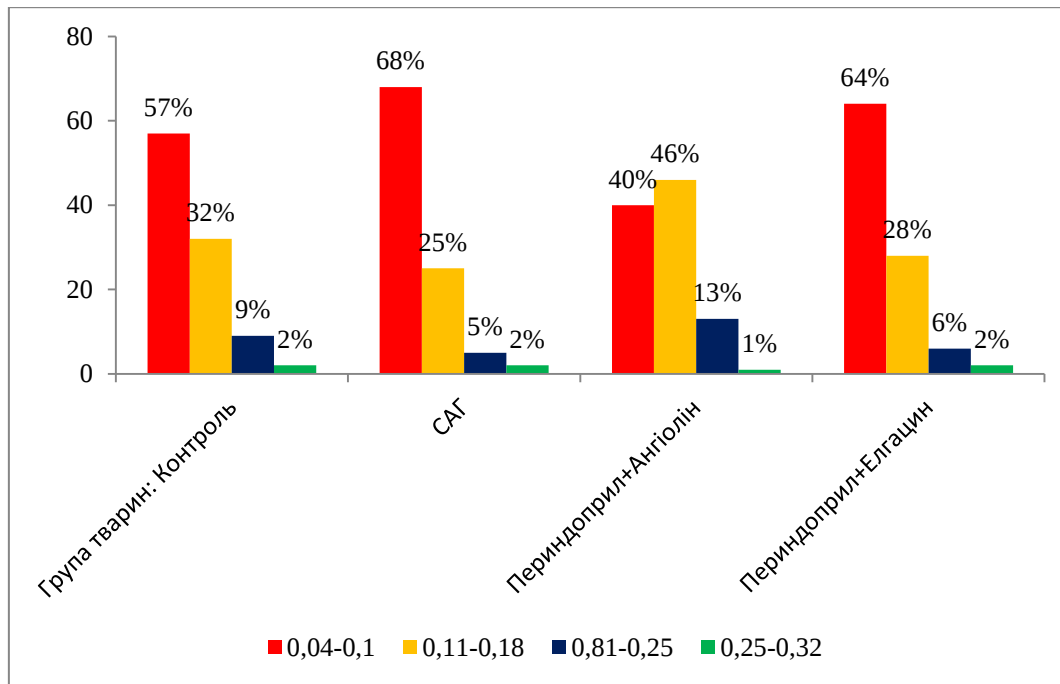


Рис. 4.6. Розподіл каналців саркоплазматичної сітки за діаметром в кардіоміocyтах міокарда лівого шлуночка щурів контрольної групи, щурів з АГ та щурів з АГ, які отримували периндоприл.

Після застосування периндоприлу, ангіоліну та елгацину в міокарді лівого шлуночка зростала частота зустрічальності кровоносних мікросудин. Позитивно впливали досліджувані препарати і на судини гемомікроциркуляторного русла, число яких було різко зменшене у щурів з АГ. В ендотеліальних клітинах, які вистеляли ці мікросудини, представлені органели біосинтетичного плану – мітохондрії, каналці зернистої ендоплазматичної сітки (рис. 4.7), полісоми. Про активні трансцелюлярні процеси свідчило значне число мікропіноцитозних пухирців. Лише незначна кількість ендотеліоцитів мала ділянки лізису та набряку цитоплазми. Зменшувався периваскулярний набряк на заболочування інтерстиційного простору.

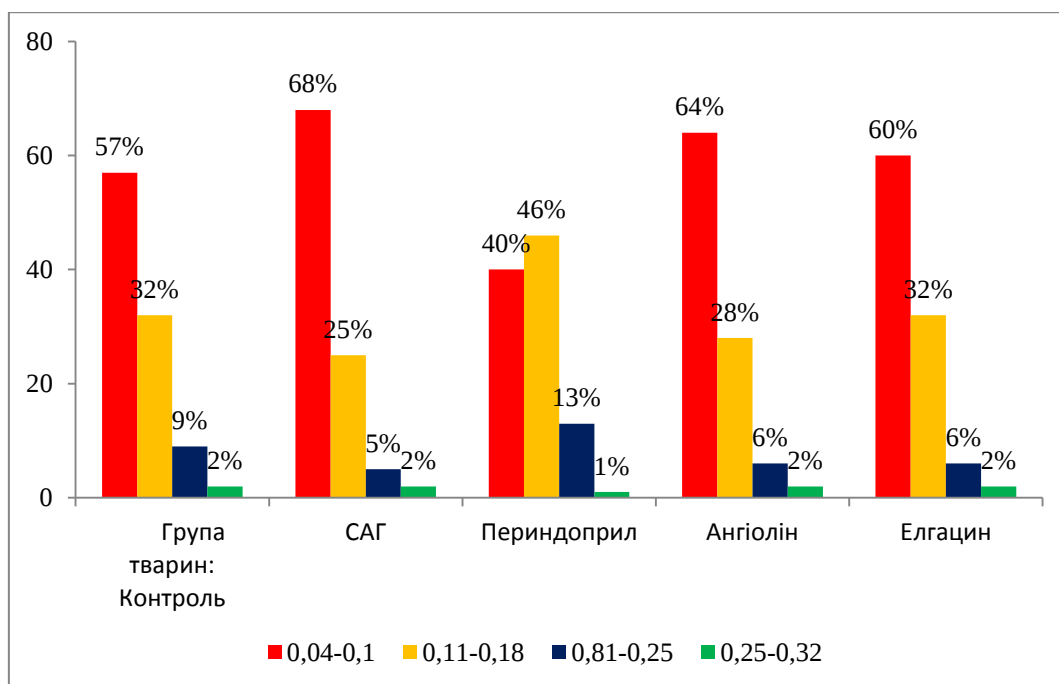


Рис. 4.7. Розподіл каналців саркоплазматичної сітки за діаметром в кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночка нормотензивних щурів (контроль), щурів з артеріальною гіпертензією (АГ) та щурів з АГ після застосування периндоприлу, ангіоліну та елгацину.

Об'єм, який займали міофібрили в кардіоміоцитах міокарда правого передсердя щурів з АГ, зменшувався до $29,62 \pm 0,93$ % проти $33,88 \pm 0,44$ % у контролі. Застосування периндоприлу сприяло частковому відновленню вмісту міофібрил в кардіоміоцитах правого шлуночка: об'ємна щільність міофібрил складала $31,74 \pm 0,66\%$, що значно більше, ніж у щурів з АГ, але менше контрольного показника (табл. 4.6) [45].

Перескорочень міофібрил, в основному, не спостерігалось, а частина саркомерів перебувало у розслабленні. Про це свідчило значне збільшення показника середньої довжини саркомерів, у порівнянні з контролем (табл. 4.6). У щурів з АГ при застосуванні досліджуваних препаратів в кардіоміоцитах були відсутні саркомери до 0,7 мкм і збільшене число розтягнутих саркомерів, довжина яких коливалось від 1,7 до 2, 2 мкм. Разом з тим, периндоприл, ангіолін, елгацин зменшували поширеність розслаблених міофібрил, ознакою чого є значне зменшення показника довжини саркомерів (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Морфометричні показники кардіоміоцитів міокарда правого передсердя щурів з артеріальною гіпертензією та при застосуванні периндоприлу, ангіоліну, елгацину та периндоприлу з ангіоліном, елгацином.

	Об'ємна щільність МФ, %	Довжина саркомера, мкм	Мітохондрії			МТ/МФ
			Об'ємна щільність %	Кількісна щільність, $10^{-2}/\text{мкм}^2$	Площа 10^{-2}мкм^2	
К	33,88±0,44	0,92±0,003	21,70±0,3 7	79,59±1,43	28,60±0,43	0,82±0,02
АГ	29,62±0,93*	1,08±0,003 *	20,09±0,9 1	117,7±4,72*	17,99±0,19*	0,76±0,03*
Периндоприл	31,74±0,66 *,**	1,02±0,007 *,**	19,32±1,2 0	77,92±2,06 **	25,34±0,21 *,**	0,69±0,02 *,**
Ангіолін	30,9±0,62*,* *	1,01±0,006 *,**	22,31±1,2 0	103,90±2,56* *	21,32±0,22*, **	0,78±0,02*, **
Елгацин	32,61±0,48*, **	0,99±0,005 *,**	22,61±0,5 1	85,09±2,43**	25,82±0,31*, **	0,71±0,02
Периндоприл та Ангіолін	30,41±0,34*, **	1,04±0,004 *,**	21,58±0,4 3	89,13±3,12**	31,17±0,24*, **	0,83±0,02
Периндоприл та Елгацин	31,24±0,67*, **	1,00±0,006 *,**	22,98±0,3 9	90,56±2,35**	30,22±0,19*, **	0,80±0,02

* статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P<0,05$).

** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ ($P<0,05$).

На ультраструктурному рівні в розслаблених саркомерах, як і у перескорочених, не розрізнялась Н-зона, але відстань між Z-пластинками була збільшена (рис. 4.8 А та Б).

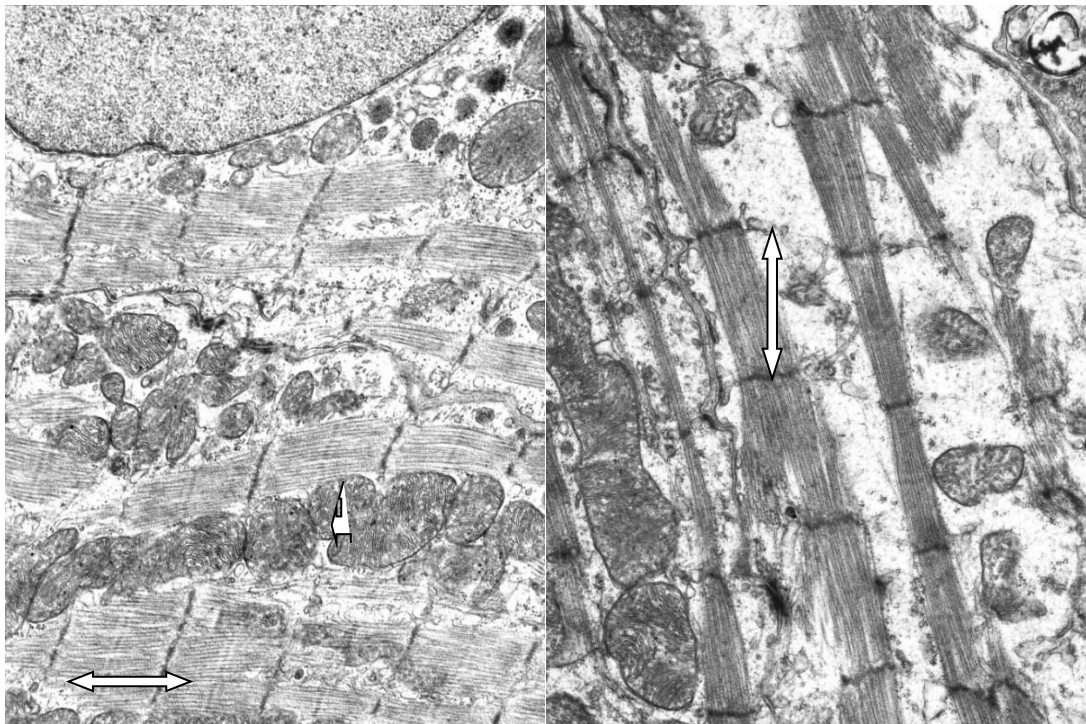


Рис. 4.8. Фрагменти кардіоміоцитів міокарда правого передсердя щурів з АГ.

А - Саркомери ($\longleftrightarrow$), де чітко розрізнялась Н зона ($\perp$). Б – Саркомери із збільшеною відстанню між Z-пластинками ($\updownarrow$), де не розрізнялась Н зона. Електронно-мікроскопічні фото. Зб. А x 16000; Б x 19000.

Позитивно впливали периндоприл, ангіолін та елгацин і на енергетичний апарат кардіоміоцитів правого передсердя щурів з АГ. Слід відмітити, що у щурів з АГ значних деструктивних змін зовнішніх та внутрішніх мембран крист мітохондрій не відмічалось (рис. 4.8 А, Б), а зміни, в основному, стосувались перерозподілу мітохондрій за кількістю та розмірами. Так, у щурів з АГ спостерігались значне зменшення середньої площі, що відбувалось на фоні збільшення їх кількості у порівнянні з контролем (табл. 4.5). Внаслідок того, що зменшення розмірів та збільшення числа мітохондрій мали приблизно однакову виразність, їх об'ємна щільність залишалась статистично однотипною з контролем (табл. 4.5). Це дає підставу вважати, що збільшення числа мітохондрій обумовлено їх фрагментацією.

Периндоприл, ангіолін, елгацин та їх сукупне застосування у щурів з АГ сприяло поверненню показників, що характеризують мітохондрії, до контрольних величин, хоча їх площа повністю не нормалізувалась. (табл. 4.5).

Відновлення вмісту міофібрил після застосування препаратів відбувалось в більшій мірі, ніж у мітохондрій тому співвідношення їх об'ємів залишалось значно меншим, ніж у контролі (табл. 4.5).

Діаметр каналців саркоплазматичної сітки кардіоміоцитів правого передсердя у контрольних щурів складав $(7,88 \pm 0,01) \times 10^{-2}$ мкм а у щурів з АГ збільшувався до $(8,14 \pm 0,07) \times 10^{-2}$ мкм. Це обумовлено збільшенням відсотка каналців з діаметром вище середнього показника (0,11-0,18 мкм). Периндоприл викликав подальше підвищення середнього діаметру каналців до $(10,47 \pm 0,02) \times 10^{-2}$ мкм внаслідок появи каналців з гігантським діаметром.

Особливістю кардіоміоцитів правого передсердя є наявність в них секреторних гранул, які містять ПНУП. Останній вважається важливою одиницею у регулюванні артеріального тиску та виведені солей і води [315]. Гранули розташовуються, як правило, у вигляді скупчень, в яких число гранул варіює.

У контрольних щурів приблизно половина фрагментів кардіоміоцитів містила до 20 гранул у скупченні, інша половина фрагментів - до 40, 60 та більше гранул. У середньому в одному стандартному фрагменті кардіоміоцитів контрольних щурів містилось 30 гранул. У щурів з АГ число гранулозмісних кардіоміоцитів було значно меншим, ніж у контролі, а в скупченнях містилось до 20 гранул, внаслідок чого їх середня кількість у стандартному фрагменті кардіоміоцита становила 8 одиниць. Після введення периндоприлу, ангіоліну, елгацину кількість кардіоміоцитів, що містили гранули та середнє число гранул у скупченні були аналогічні контрольним. У той же час розподіл фрагментів кардіоміоцитів за кількістю гранул в контролі та у щурів з АГ після застосування препаратів дещо різнилась. В останніх більше третини скупчень містило до 20 гранул і майже половина складалась з 40-60 гранул.

Для того, щоб детальніше оцінити вплив препаратів на стан секреторних передсердних гранул, необхідно проаналізувати зміни співвідношень різних типів

гранул. Як і у контрольних тварин, так і при застосуванні периндоприлу у щурів з АГ в кардіоміocyтах розрізняються три типи гранул: електроннощільні гранули, оточені мембраною; гранули з підмембранним прозорим обідком; безмембранні гранули (рис. 4.9). У зв'язку з тим, що I та II типи гранул подекуди важко розрізнити, їх кількісний аналіз проводився сумісно.

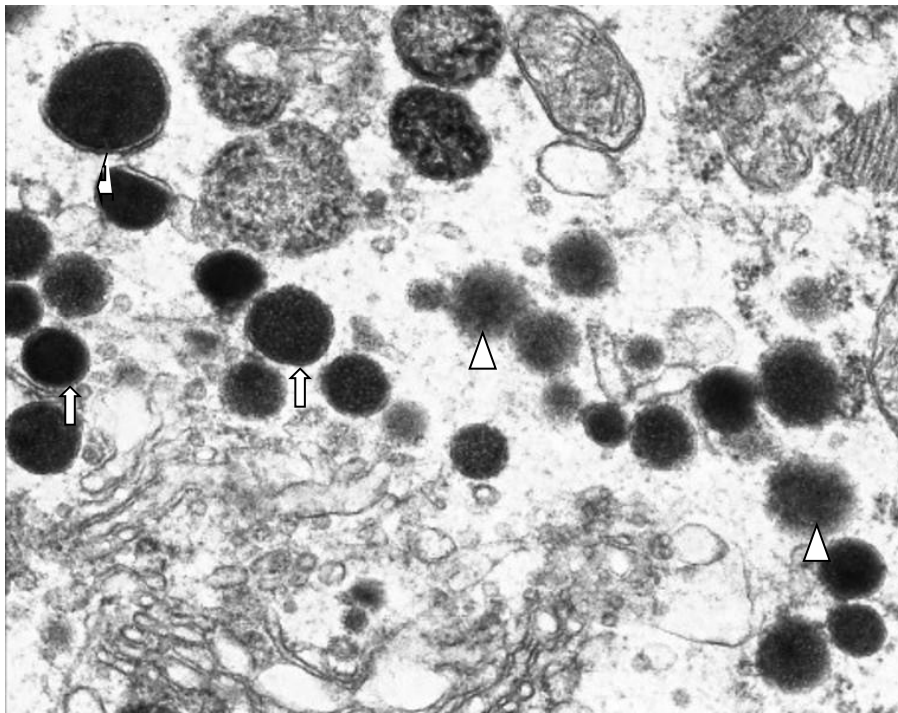


Рис. 4.9. Фрагмент кардіоміocyта міокарда правого передсердя щурів з АГ, які отримували периндоприл. Передсердні секреторні гранули: I типу (), II

II типу (), III типу (). Електронно-мікроскопічні фото. Зб. А x 21000

У контрольній групі 61% гранул відносився до I та II типів, а їх середня площа складала $(3,41 \pm 0,01) \times 10^{-2} \text{ мкм}^2$. III тип гранул складав 39% при їх середній площі $(2,42 \pm 0,02) \times 10^{-2} \text{ мкм}^2$. У щурів з АГ переважали гранули III типу (68%), а I та II типи - 32%. При цьому середня площа останніх була значно меншою, а III - більша, ніж у контролі (табл. 4.6). Досліджувані препарати в значній мірі нормалізували кількісні показники гранул. Середня площа усіх типів гранул була, як у контролі: збільшувалась середня площа I та II типів і зменшувалась площа III типу гранул, що значно відрізняло їх від нелікованих тварин (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Кількісні показники передсердних гранул в кардіоміоцитах правого передсердя щурів з артеріальною гіпертензією та при застосуванні периндоприлу, ангіоліну, елгацину та периндоприлу з ангіоліном, елгацином

	Число гранул у стандартном у фрагменті	Співвідношення гранул у %		Середня площа гранул, 10^{-2} мкм ²	
		I, II типи	III тип	I, II типи	III тип
Контроль	30,1±2,3	61,2±1,5	39,7±2,1	3,41±0,01	2,42±0,02
САГ	8,2±1,1*	32,3±2,2*	68,4±2,1*	2,45±0,03*	2,70±0,01*
Периндоприл	31,2±3,6*,**	58,2±1,8*,**	41,6±2,3*,**	3,41±0,02**	2,51±0,03**
Ангіолін	23,2±2,2**	60,3±2,1**	40,9±2,2**	3,14±0,02,**	2,33±0,02*,**
Елгацин	25,1±2,9**	61,1±2,3**	39,9±2,4**	3,42±0,02,**	2,24±0,02*,**
Периндоприл та Ангіолін	21,6±2,3**	51,1±2,2**	49,4±2,3**	3,43±0,02,**	2,14±0,02*,**
Периндоприл та Елгацин	20,1±2,9**	58,3±2,3**	42,1±2,1**	3,57±0,02,**	2,49±0,02*,**

* статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P<0,05$).

** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ ($P<0,05$).

Слід відмітити, що зменшення кількості передсердних гранул в кардіоміоцитах контрольних щурів з АГ супроводжувалось появою значного числа фагосом в ділянках скупчення гранул (рис. 4.10 А, Б). У щурів з АГ, які отримували периндоприл, в кардіоміоцитах фагосоми були відсутні.

Встановлено, що периндоприл ефективніше за небіволол, ніфедипін та індапамід покращує процеси синтезу та секреції ПНУП в передсердних кардіоміоцитах. Про це свідчить переважання гранул I та II типу над III типом, тоді як у контролі АГ та при застосуванні інших антигіпертензивних препаратів більшість складали гранули III типу. Також слід відмітити, що периндоприл статистично достовірно збільшував кількість гранул ПНУП, як при монотерапії, так і в комбінації з метаболічними засобами.

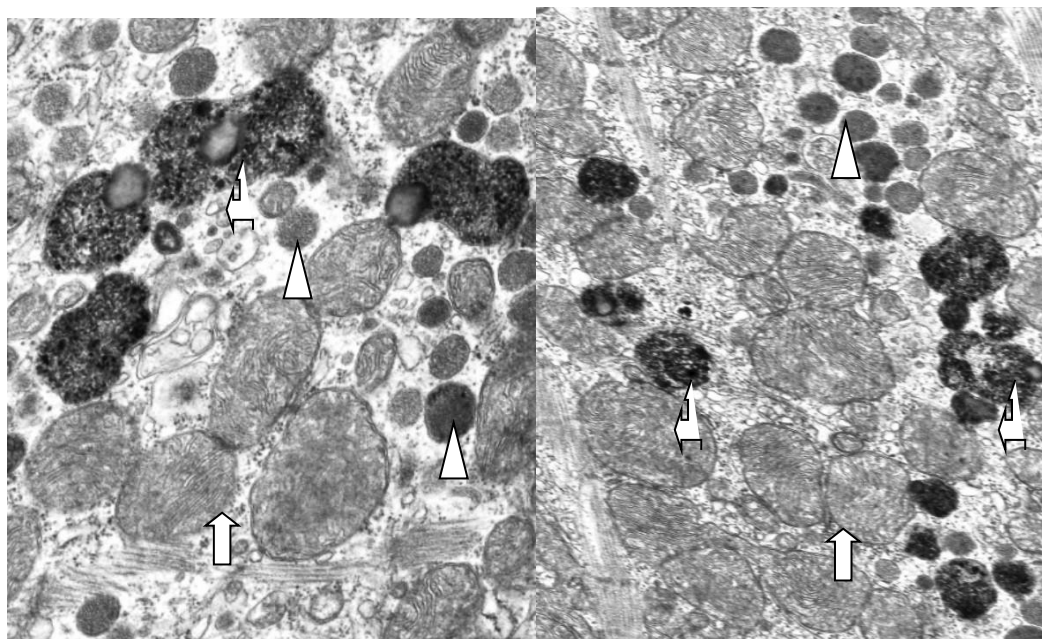


Рис. 4.10. Фрагмент кардіоміоциту міокарда правого передсердя щурів з АГ .
Передсердні секреторні гранули (Δ), мітохондрії ($\Uparrow$), фагосоми ($\bigcirc$).

Електронно-мікроскопічні фото. 3б. x 21000

Ультраструктурний аналіз лівого шлуночка серця щурів з АГ встановив, що структурні компоненти міокарда – кардіоміоцити та гемомікроциркуляторне русло – зазнавали суттєвих змін порівняно з контролем. У кардіоміоцитах відмічалось порушення скоротливого (лізис і дезінтеграція міофібрил, їх перескорочення) та енергетичного (зміни форми, розміру, електронної щільності мітохондрій, лізис їх матриксу, внутрішніх і зовнішніх мембран) апаратів. Зміни вставних дисків засвідчували порушення як механічних, так і електричних зв'язків у кардіоміоцитах.

У кардіоміоцитах та ендотеліальних клітинах гемомікросудин характерною особливістю міокарда щурів з артеріальною гіпертензією була розповсюдженість набряку. Сумісне застосування периндоприлу та елгацину позитивно впливало на енергетичну та структурну організацію міокарда. Лише в деяких випадках реєстрували незначний периваскулярний набряк без суттєвого порушення інтерстиційного простору.

В ЛШ інтактних нормотензивних щурів і щурів з АГ об'ємна щільність міофібрил була більшою на 52,2% і 28,3%, відповідно порівняно із кардіоміоцитами ПП. При цьому у контрольної групи довжина саркомерів в ЛШ

була більшою на 33,6%, а у щурів з АГ – меншою на 19,4%. У дослідних груп щурів з АГ, що отримували лікарські засоби, встановлено значне збільшення щільності міофібрил в ЛШ і ПП, що суттєво не відрізнялось між собою за препаратами. Також відмічено відновлення структури саркомерів. Загальна динаміка репарації скоротливих елементів кардіоміоцитів ЛШ і ПП при застосуванні антигіпертензивних препаратів наближалась до показників нормотензивних щурів, а різницю співвідношення цих показників в ЛШ і ПП можна розглядати як прояв структурно-функціональної компенсації шлуночка до навантаження та сили скорочення.

У щурів з АГ встановлено збільшення кількості мітохондрій в ПП на 47,1%, а у ЛШ зменшення майже на 31,2% у порівнянні з нормотензивними щурами. Також у гіпертензивних щурів в ЛШ відмічено збільшення співвідношення мітохондрій та міофібрил (МТ/МФ) майже на 69% ($0,93 \pm 0,02$ проти $0,55 \pm 0,10$ в контролі), а в ПП навпаки – тенденцію до зменшення на 7,3% ($0,76 \pm 0,03$ проти $0,82 \pm 0,02$ в контролі). Відмічено незначне збільшення товщини крист, зменшення осміофілії та зміну контуру зовнішньої мембрани мітохондрій. Однак виражених деструктивних змін мітохондрій в міоцитах ЛШ і ПП у щурів з АГ не реєстрували (табл. 4.5., 4.6).

Периндоприл при введенні щурам з АГ впливав на кількісну щільність мітохондрій в ЛШ, яка зросла на 21,6%, периндоприл збільшував її на 54,4%, що відповідає показнику нормотензивних щурів, а при застосуванні елгацину навіть перевищувало норму на 7,5% (табл. 4.7), (рис. 4.11). У ПП в усіх дослідних групах із препаратами встановлено відновлення кількості мітохондрій до показників нормотензивних щурів.

У щурів з АГ, крім кількісних показників мітохондрій, відмічено і зміну середніх розмірів цих органел. Збільшення площі мітохондрій в ЛШ корелювало із зменшенням їх кількості, а зменшення середньої площі в ПП – із збільшенням кількісної щільності, що можна пояснити їх фрагментацією в ПП і злитті в ЛШ. Периндоприл, елгацин та їх комбінація при введенні щурам з АГ позитивно впливала на кількісні показники мітохондрій і сприяла відновленню їх ультраструктури.

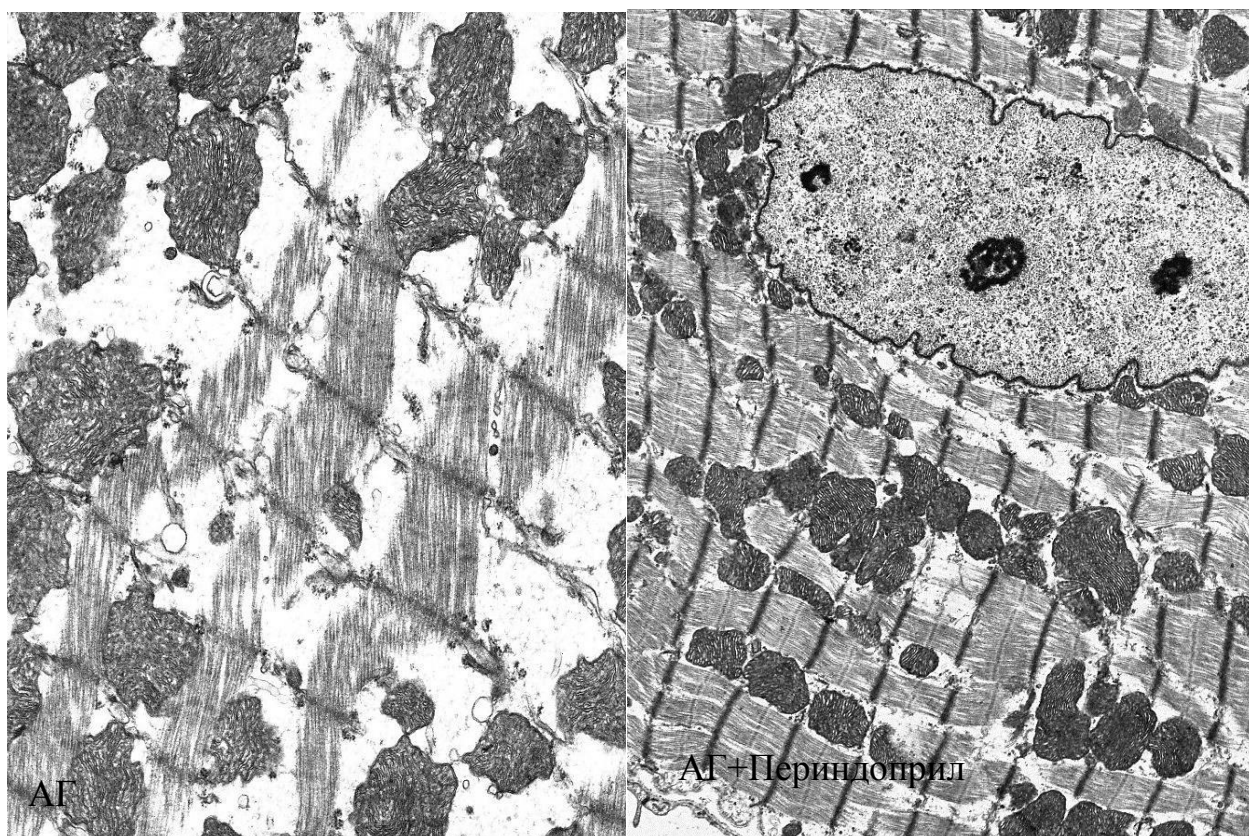


Рис. 4.11. Ультраструктура кардіоміоцитів лівого шлуночка щурів з АГ. Збільшення щільності скоротливих міофіламентів, зменшення набряку цитоплазми кардіоміоцитів при введенні периндоприлу. Електронограма 3б.; АГ x 20000; АГ+периндоприл x 10000.

Передсердний натрійуретичний пептид (ПНУП), що утворюється в передсердних кардіоміоцитах і депонується у специфічних секреторних гранулах і за їх участі виводиться у кров, відіграє важливу роль в регуляції кров'яного тиску і має гіпотензивний ефект. У кардіоміоцитах ПП реєструвалися три типи гранул: електроннощільні гранули оточені мембраною, гранули з підмембранним прозорим обідком і безмембранні гранули. Сумарний розподіл їх суттєво знизився у щурів з АГ до $8,2 \pm 1,1$ проти $30,1 \pm 2,3$ у нормотензивних тварин, тобто на 72,6% ($P < 0,05$). У структурі гранул превалювали грани III типу, тобто ті, що перебували на різних стадіях секреції, а зменшення гранул пов'язано із їх секрецією, але не виключено, і з порушенням їх синтезу (табл. 4.7).

Нами встановлено, відновлення секреторної активності міоцитів ПП відбувалось при застосуванні комбінації периндоприлу і елгацину. Очевидно,

застосування препаратів різних фармакологічних груп та механізмів дії відновлювало гормонпродукуючу функцію передсердя, а неоднорідність гранул є відображенням різних стадій процесу синтезу та секреції.

Заключення. Периндоприл проявляє не тільки антигіпертензивну дію, але й статистично достовірно впливає на осмотичну резистентність мембран еритроцитів, жирнокислотний склад ліпідів міокарда, морфометричні показники міофібрил, мітохондрій, ПНУП. У комбінації з метаболічними засобами відновлював об'ємну щільність міофібрил, площу, кількісну та об'ємну щільність мітохондрій кардіоміоцитів, нормалізував показники суми насичених, ненасичених ЖК та кількість гранул ПНУП у міокарді. Проведеними дослідженнями встановлено, що представник групи інгібіторів АПФ периндоприл не потребує обов'язкового комбінованого застосування з препаратом супроводу метаболічного типу дії.

РОЗДІЛ 5.

ВПЛИВ НІФЕДИПІНУ ТА ЙОГО ПОЄДНАННЯ З МЕТАБОЛІЧНИМИ
ПРЕПАРАТАМИ НА ПЕРЕІГ АГ У ЩУРІВ5.1 Вплив ніфедипіну та поєднаної терапії метаболічних засобів на
артеріальний тиск і осмотичні властивості мембран еритроцитів у щурів з
артеріальною гіпертензією.

В інтактних щурів артеріальний тиск до початку експерименту становив 104.6 ± 5.0 мм рт ст (табл. 5.1), і був аналогічним впродовж дослідження. У щурів з артеріальною гіпертензією він відповідно становив 157.0 ± 5.0 мм рт ст і 156.3 ± 5.0 мм рт ст, тобто цей показник залишався статистично однотипним протягом усього періоду спостережень і був суттєво вищим ніж у нормотензивних щурів (табл. 5.1).

У щурів з артеріальною гіпертензією, які отримували ніфедипін, артеріальний тиск знизився до 138 ± 6.0 мм рт. ст., що статистично достовірно нижче показника до лікування, хоча і не досягає контрольних величин, статистично перевищуючи їх (табл. 5.1).

Сумісне застосування ніфедипіну з метаболічними препаратами статистично достовірно знижувало артеріальний тиск у щурів з артеріальною гіпертензією: Ніфедипін в поєднанні ангіоліном з 155 ± 2.0 мм рт ст до 139 ± 5.0 мм рт ст. елгацином з 155 ± 2.0 мм рт ст до 137 ± 6.0 мм рт ст ($P < 0.05$).

Ніфедипін при застосуванні у щурів з АГ та в сукупності з метаболічними лікарськими засобами сприяв достовірному зниженню артеріального тиску, тоді як метаболічні препарати при окремому застосуванні не впливали на цей показник.

Проведений аналіз показників артеріального тиску у щурів з АГ після застосування ніфедипіну, сумісному застосуванні його з ангіоліном або елгацином показав, що ніфедипін знижував підвищений артеріальний тиск у щурів з АГ на 11%, метаболічні препарати не підвищували антигіпертензивну ефективність ніфедипу.

Таблиця 5.1

Зміни артеріального тиску у щурів з артеріальною гіпертензією до та після застосування ніфедипіну, ангіоліну, елгацину та при їх сумісному застосуванні

Групи тварини	Артеріальний тиск у мм рт. ст	
	Початок експерименту	Через 60 днів
Нормотензивні щури (контроль)	$104,6 \pm 5,0$	$106 \pm 5,0$
Щури з АГ (контроль)	$157 \pm 5,0^*$	$156 \pm 5,0^*$
Щури з АГ, що отримували ніфедипін	$158 \pm 2,0^*$	$141 \pm 3,0^*, **$
Щури з АГ, що отримували ангіолін	$155 \pm 2,0$	$149 \pm 2,0$
Щури з АГ, що отримували елгацин	$154 \pm 2,0^*$	$153 \pm 2,0^*, **$
Щури з АГ, яким вводили ніфедипін та ангіолін	$155 \pm 2,0$	$139 \pm 5,0^{**}$
Щури з АГ, яким вводили ніфедипін та елгацин	$155 \pm 2,0$	$139 \pm 6,0^{**}$

Примітки: * Статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P < 0,05$).

** Статистично достовірна різниця порівняно з показником на початку лікування ($P < 0,05$).

У щурів з АГ встановлено порушення функції еритроцитарних мембран. В 0,4% розчині натрію хлориду гемоліз еритроцитів складав $57,3 \pm 8,4\%$ проти $24,3 \pm 5,6\%$ у контролі ($P < 0,05$) (табл. 5.2). З таблиці 5.2 видно, що ніфедипін не змінював осмотичної резистентність еритроцитів у щурів з АГ. Застосування ніфедипіну у дозі 20 мг/кг протягом 60 діб в 0,4% розчині натрію хлориду майже не впливало на проникність мембран еритроцитів.

Таблиця 5.2

Стан осмотичної резистентності мембран еритроцитів щурів з АГ за умов дії ніфедипіну та його сумісного застосування з метаболічними препаратами

Групи тварин	Концентрація NaCl (%)				
	0,5	0,45	0,4	0,35	0,1
	Відсоток гемолізу				
Нормотензивні щури (контроль)	0	0	24,3±5,6	74,5±4,2	100±0
Щури з АГ	4,7±1,4	37,5±3,4*	57,3±8,4*	100±0*	100±0
Щури з АГ + ніфедипін	0	0	50,1±1,8**	95,4±4,1**	100±0
Щури з АГ + ангіолін	0	0	41,3±6,1	79,5±6,2	100±0
Щури з АГ + ніфедипін та ангіолін	0	0	48,6±1,7**	88,2±3,1**	100±0
Щури з АГ + елгацин	0	0	40,2±6,5	77,5±4,2	100±0
Щури з АГ + ніфедипін та елгацин	0	0	39,3±5,7	87,7±6,5	100±0

Примітки: * статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($p < 0,05$).

** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ ($p < 0,05$).

Аналогічні зміни були від застосування ніфедипіну з ангіоліном. комбінація ніфедипіну з елгацином в 0,4% розчині зменшувала гемоліз еритроцитів на 21% у порівнянні з монотерапією ніфедипіном та на 30% у порівнянні з станом мембран щурів з АГ.

5.2 Вміст жирних кислот в міокарді щурів з артеріальною гіпертензією під впливом поєднаного застосування ніфедипіну й метаболічних засобів.

Загальний вміст ЖК у міокарді при застосуванні ніфедипіну свідчив про часткову нормалізацію їх складу, проте вплив досліджуваного засобу на вміст ЖК був не однотипний [48, 56]. При введенні щурам ніфедипіну встановлено відновлення рівня насичених і ненасичених ЖК (табл. 5.3), проте рівень лінолевої

кислоти був нижчим на 17% у порівнянні з показником нормотензивних щурів, а вміст олеїнової збільшився на 19% у порівнянні з вмістом її у щурів з АГ. Вміст пальмітинової кислоти у щурів з АГ після застосування ніфедипіну не досягав контрольних значень на 20%, стеаринової кислоти на 33%.

Таблиця 5.3

Вміст жирних кислот в міокарді гіпертензивних щурів при застосуванні ніфедипіну, ангіоліну, та ніфедипіну з ангіоліном.

Назва ЖК та група	Міокард				
	К	АГ	Ніфедипін	Ангіолін	Ніфедипін та Ангіолін
Міристинова 14:00	1,3±0,3	1,3±0,3	1,6 ± 0,1	1,4±0,3	1,3 ± 0,3
Пентадеканова 15:00	0,6±0,1	0,5±0,1	0,9 ± 0,1*,**	0,6±0,1	0,5 ± 0,1
Пальмітинова 16:00	19,3±1,0	13,7±1,0*	15,2 ± 1,0*	17,3±1,0	18,7±1,0**
Маргарінова 17:00	0,4±0,1	0,3±0,1	1,2 ± 0,1 *,**	0,4±0,1	0,3 ± 0,1
Стеаринова 18:00	12,7±1,0	10,9±1,0	8,5 ± 1,0 *,**	11,2±1,0	11,9 ± 1,0
Олеїнова 18:01	8,3±0,5	7,7±0,8	9,2 ± 1,0**	7,9±1,0	8,9 ± 0,8
Лінолева 18:02	18,8±1,3	17,4±1,0	16,0 ± 1,0	17,7±1,0	18,4 ± 1,0
Ліноленова 18:03	0,4±0,1	0,4±0,1	0,5 ± 0,1	0,4±0,1	0,4 ± 0,1
Арахідонова 20:04	36,6±1,3	47,8±1,6*	40,5 ± 1,5	41,2±1,0	37,8± 1,5**
Сума НЖК	34,4±2,0	26,7±1,8*	28,5 ± 1,8	29,8±1,8*	36,7± 1,8**
Сума ННЖК	65,6±2,0	73,3±1,8*	70,0 ± 1,6	70,2±1,8*	67,3± 1,8*
Сума ПНЖК	55,8±1,8	65,6±1,5*	60,5 ± 1,5	60,3±1,5*	57,4± 1,5*

Примітки: *- різниця у порівнянні з нормотензивними щурами ($P \leq 0,05$)

** - різниця у порівнянні з гіпертензивними щурами ($P \leq 0,05$)

Поєднане застосування ангіоліну з ніфедипіном (табл. 5,3) відновлювало кількість пальмітинової ЖК на 23% більше ніж монотерапія з ніфедипіном та на 36% більше у порівнянні з показником до лікування АГ. Вміст арахідонової ЖК у

під впливом лікування знижувався на 21%, що відповідало показникам нормотензивних щурів. Сумісне застосування ніфедипіну з елгацином (табл. 5.4) статистично достовірно нормалізувало зміни у кількості ЖК, які відбувались при застосуванні ніфедипіну. Вміст стеаринової ЖК збільшувався на 22%.

Таблиця 5.4

Вміст жирних кислот в міокарді гіпертензивних щурів при застосуванні ніфедипіну, елгацину, та ніфедипіну з елгацином.

Назва ЖК та група	Міокард				
	К	АГ	Ніфедипін	Елгацин	Ніфедипін та Елгацин
Міристинова 14:00	1,3±0,3	1,3±0,3	1,6 ± 0,1 *,**	1,3±0,3	1,3 ± 0,3
Пентадеканова 15:00	0,6±0,1	0,5±0,1	0,9 ± 0,1 *,**	0,5±0,1	0,5 ± 0,1
Пальмітинова 16:00	19,3±1,0	13,7±1,0*	15,2 ± 1,0*	16,1±1,0	19,7± 1,0*
Маргарінова 17:00	0,4±0,1	0,3±0,1	1,2 ± 0,1 *,**	0,4±0,1	0,3 ± 0,1
Стеаринова 18:00	12,7±1,0	10,9±1,0	8,5 ± 1,0 *,**	11,9±1,0	10,9± 1,0
Олеїнова 18:01	8,3±0,8	7,7±0,8	9,2 ± 1,0 **	7,1±1,0	7,7 ± 0,8
Лінолева 18:02	18,8±1,3	17,4±1,0	16,0 ± 1,0*	18,2±1,0	17,4± 1,0
Ліноленова 18:03	0,4±0,1	0,5±0,1	0,5 ± 0,1	0,4±0,1	0,4 ± 0,1
Арахідонова 20:04	36,6±1,8	47,8±1,6*	40,5 ± 1,5	40,2±1,0	36,8±1,5**
Сума НЖК	34,4±1,6	26,7±1,8*	28,5 ± 1,8	31,2±1,3*	33,9±1,8**
Сума ННЖК	65,6±1,6	73,3±1,8*	70,0 ± 1,6	69,3±1,6*	65,0± 1,8*
Сума ПНЖК	55,8±1,3	65,6±1,5*	60,5 ± 1,5	62,3±1,5*	55,2±1,5 **

Примітки: * – різниця у порівнянні з нормотензивними щурами ($P \leq 0,05$)

** – різниця у порівнянні з гіпертензивними щурами ($P \leq 0,05$)

Таким чином застосування ніфедипіну у міокарді щурів з АГ збільшувало рівень міристинової кислоти на 23%, пентадеканової на 50%, маргарінової на 200% та знижувало рівень стеаринової кислоти на 33%, лінолевої на 14%, у

порівнянні з вмістом ЖК нормотензивних щурів і статистично достовірно не впливав на вміст арахідонової кислоти та суму поліненасичених ЖК. Метаболічні лікарські засоби ангіолін та елгацин при застосуванні у комбінації з ніфедипіном відновлювали порушений вміст ЖК до контрольних величин.

Проведеними дослідженнями встановлено, що ніфедипін при монотерапії не впливав позитивно на вміст насичених і ненасичених ЖК у міокарді щурів з АГ. Відбувався статистично достовірний перерозподіл ЖК у порівнянні до нормотензивних щурів. Вміст міристинової, пентадеканової, маргаринової збільшувався. Лише сумісне застосування ніфедипіну разом з метаболічними лікарськими засобами відновлювало показники ЖК міокарда до контрольних величин.

5.3. Вплив ніфедипіну й метаболічних засобів на ультраструктуру міокарда лівого шлуночка у щурів з артеріальною гіпертензією

У щурів з АГ ніфедипін не впливав на об'ємну щільність міофібрил міокарда, але збільшував довжину саркомера на 30%, не змінював зменшеної кількісної щільності мітохондрій, але зменшував площу зрізу їх на 24,6% у порівнянні з АГ (табл. 5.5). При монотерапії метаболічними засобами вагоме збільшення об'ємної щільності міофібрил не відмічалось, але елгацин збільшував кількісну щільність мітохондрій на 57%, та зменшував площу мітохондрій на 56% ($P < 0,05$).

Ніфедипін при сумісному застосуванні з елгацином відновлював показники кількісної щільності мітохондрій на 24,5% та площі зрізу на 40% у порівнянні з показниками до лікування.

Таблиця 5.5

Морфометричні показники кардіоміоцитів міокарда лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією та при застосуванні ніфедипіну, ангіоліну, елгацину, ніфедипіну з ангіоліном та ніфедипіну з елгацином.

Група тварин №	Об'ємна щільність Міофібрил (МФ), %	Довжина сакромера , мкм	Мітохондрії (МТ)			МТ/МФ
			Об'ємна щільність %	Кількісна щільність, $10^{-2}/\text{мкм}^2$	Площа 10^{-2}мкм^2	
Контроль	51,59±1,55	1,23±0,01	28,18±1,18	99,56±2,83	28,73±0,69	0,55±0,10
АГ	38,03±2,73 *	0,87±0,01 *	31,45±1,66	68,39±2,34 *	54,98±4,61 *	0,93±0,02 *
Ангіолін	46,47±3,30 *,**	0,95±0,01 *,**	26,67±0,59 **	80,09±0,46 *,**	37,18±3,51 *,**	0,59±0,02 *,**
Елгацин	43,71±2,38 *,**	0,97±0,01 *,**	27,09±1,91 **	107,11±2,7 1*,**	23,98±1,71 ***	0,61±0,02 *,**
Ніфедипін	41,23±4,20 *,**	1,07±0,02 *,**	29,17±0,61 **	75,12±0,25 *,**	41,17±2,18 *,**	0,72±0,02 *,**
Ніфедипін та Ангіолін	48,18±3,60	1,05±0,02	30,12±0,37	81,21±0,54 *,**	40,55±4,67 *,**	0,65±0,03 *,**
Ніфедипін та Елгацин	49,65±3,80	1,06±0,02 **	27,16±0,38 **	85,05±0,68 *,**	32,62±3,48 *,**	0,67±0,02 *,**

Примітки: * статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P < 0,05$).

** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ ($P < 0,05$).

Об'ємна щільність міофібрил кардіоміоцитів лівого шлуночка щурів з АГ зазнавала значних змін у порівнянні до нормотензивних щурів: зменшувалась на 26,5% ($P < 0,05$). Також потрібно відмітити появу кардіоміоцитів з міофібрилами заповненими об'єм клітини на третину чого у нормотензивних щурів немає (рис. 5.1).

Ніфедипін при сумісному застосуванні з метаболічними лікарськими засобами статистично достовірно підвищував загальний відсоток заповнення міофібрилами кардіоміоцитів в середньому на 30%. Це відбувалося скоріш за всього за рахунок зменшення кількості незаповнених міофібрилами кардіоміоцитів. Хоча при монотерапії ніфедипіном, ангіоліном або елгацином статистично достовірні зміни не відмічались. Не досягають контрольних величин і відсоток кардіоміоцитів із значним вмістом міофібрил (рис.5.1). Все ж середній показник об'ємної щільності міофібрил залишається значно нижчим, ніж у контролі (табл.5.5).

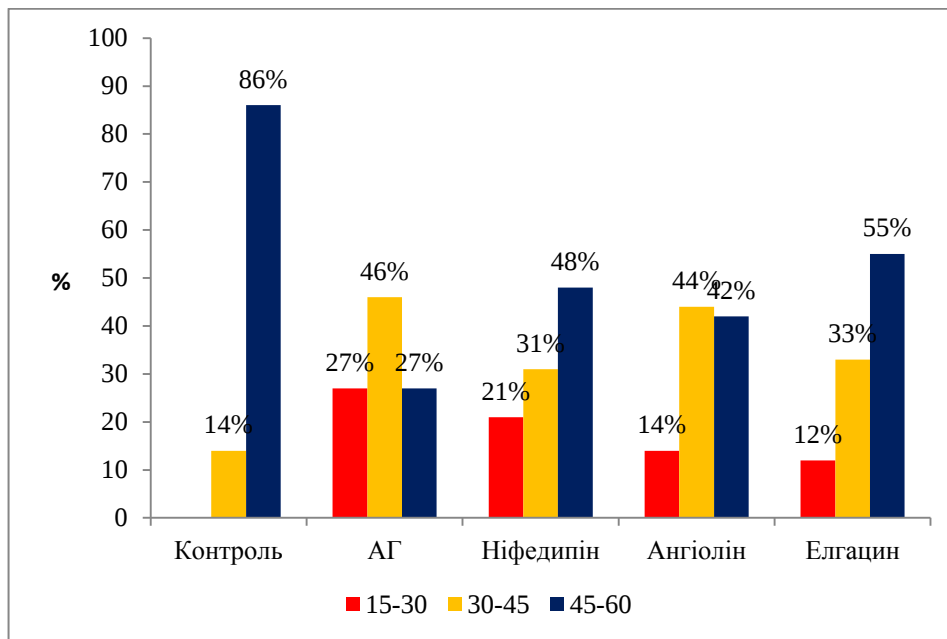


Рис. 5.1. Розподіл кардіоміоцитів за об'ємною щільністю міофібрил у міокарді лівого шлуночка щурів контрольної групи, щурів з АГ та щурів з АГ, які отримували ніфедипін, ангіолін, елгацин. По осі абсцис – об'єм, який займають міофібрили в одиниці об'єму цитоплазми кардіоміоцита у %. По осі ординат – кількість кардіоміоцитів у %.

Ніфедипін разом з ангіоліном відновлював кількість міофібрил та довжину саркомерів, що проявлялось у наявності незначної кількості ділянок перескорочення міофібрил (рис. 5.2 та 5.3).

Морфометричний аналіз показав, що довжина сакромера в контрольній групі щурів з АГ була на 30% нижча, ніж у нормотензивних щурів. Це зниження обумовлено наявністю значної кількості саркомерів з діапазоном довжини 0,2-0,7 мкм.

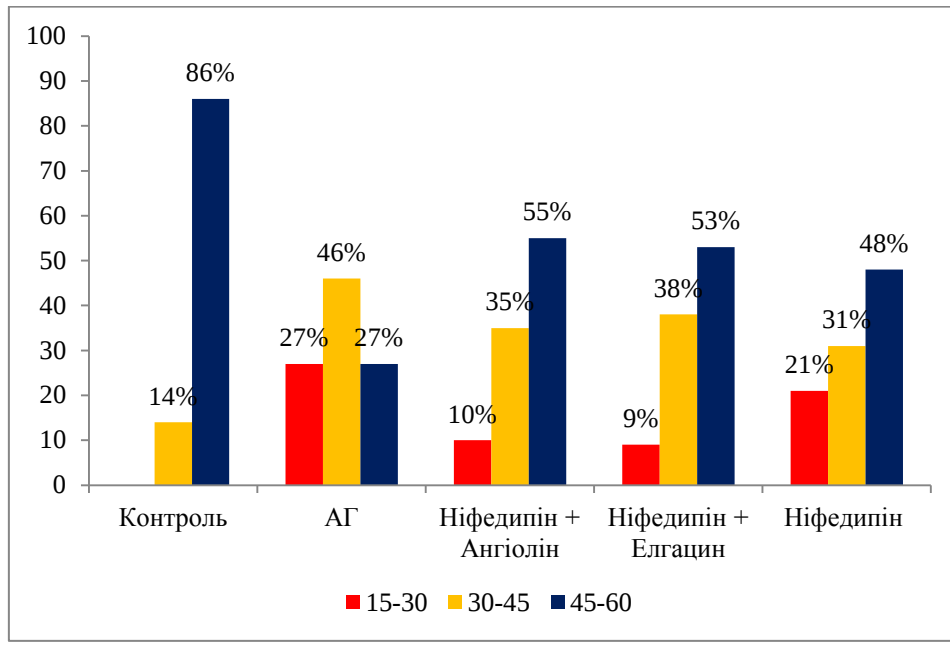


Рис. 5.2. Розподіл кардіоміоцитів за об'ємною щільністю міофібрил у міокарді лівого шлуночка щурів контрольної групи, щурів з АГ та щурів з АГ, які отримували ніфедипін сумісно з ангіоліном та елгацином. По осі абсцис – об'єм, який займають міофібрили в одиниці об'єму цитоплазми кардіоміоциту у %. По осі ординат – кількість кардіоміоцитів у %.

У той же час відмічалось $\approx 10\%$ перерозтянутих саркомерів, довжина яких перевищувало 1,2 мкм. Після застосування досліджуваних препаратів середня довжина саркомерів збільшувалась у порівнянні з нелікованими щурами, але все ж залишалась меншою, ніж у контролі (табл. 5.5). Ці зміни були обумовлені зниженням числа невеликих за довжиною саркомерів, серед яких відсутні різко звужені структури. Разом з тим, не зменшувалась, у порівнянні з нелікованими тваринами, кількість перерозтянутих саркомерів, і навіть утворювались саркомери з довжиною вище 1,7 мкм, які не спостерігаються у щурів з АГ.

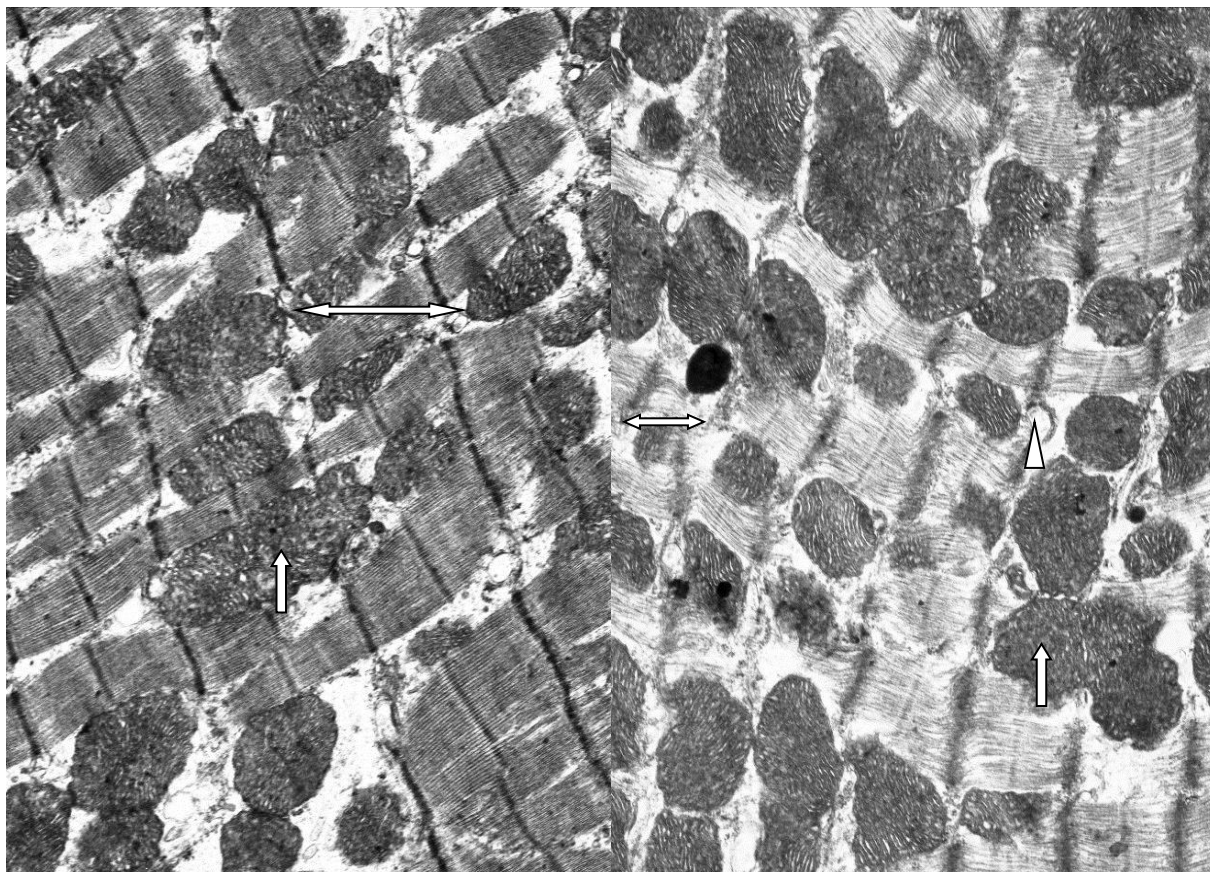


Рис. 5.3 – Фрагменти кардіоміоцитів міокарда лівого шлуночка щурів з АГ, які отримували ніфедипін та ангіолін. А – Саркомери з широким А диском ($\longleftrightarrow$), Б – Саркомери із звуженим А диском ($\longleftrightarrow$), Канальці саркоплазматичної сітки (Δ). Мітохондрії ($\uparrow$) Електронно-мікроскопічні фото. Зб. А x 21000.

Ніфедипін зменшував на 25,5% збільшену до $(54,98 \pm 4,61)10^{-2} \text{ мкм}^2$ проти $(28,73 \pm 0,69)10^{-2} \text{ мкм}^2$ площу зрізу мітохондрій (табл. 5.5). Розподіл мітохондрій за показниками свідчить, що за площею мітохондрії дещо різнились у контролі і в лікованих щурів але характер гістограм був подібним. Площа мітохондрій була утричі більша у щурів з АГ, за рахунок середніх за розмірами мітохондрій також були присутні гігантські органели, чия площа перевищувала $0,15 \text{ мкм}^2$ (рис. 5.4., 5.5).

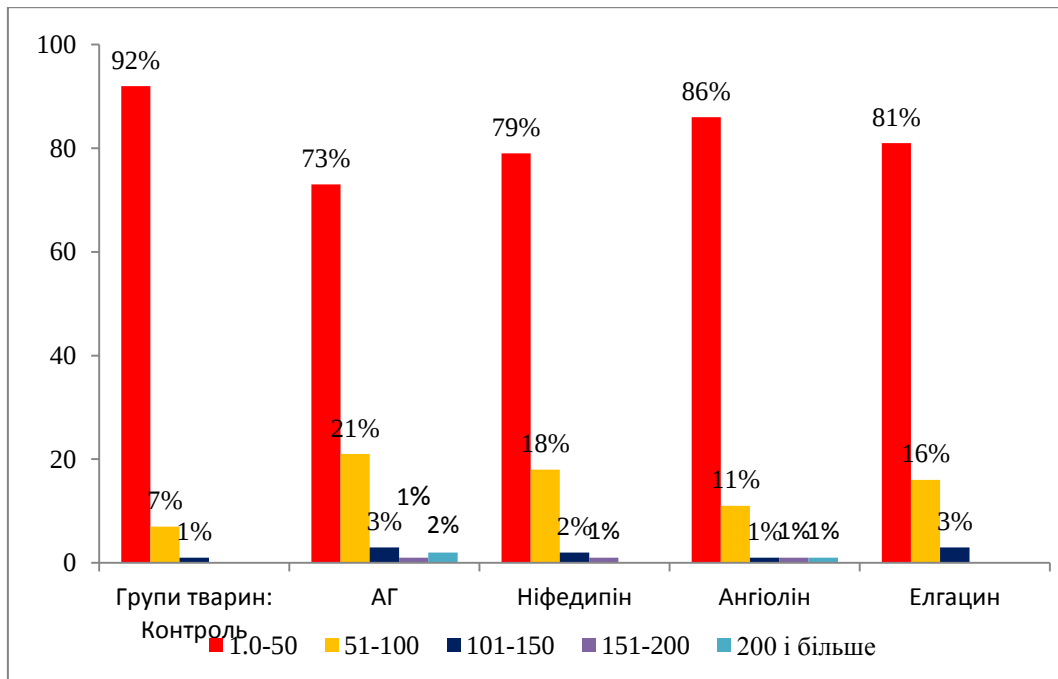


Рис. 5.4. Розподіл мітохондрій за площею в кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночка щурів контрольної групи, щурів з АГ, та щурів з АГ, які отримували ніфедипін, ангіолін, елгацин.

Частини органел зливались утворювались гігантські мітохондрії, що викликало перерозподіл їх кількості. Після лікування у щурів з АГ відбувалось збільшення розмірів мітохондрій та зменшенням їх кількості в одиниці площі кардіоміоцита (табл. 5.6). У щурів з АГ розміри мітохондрій збільшувались майже удвічі а кількісна щільність - на третину. Застосування ніфедипіну та метаболічних препаратів, хоча і зменшувало співвідношення мітохондрій та міофібрил, але не відновлює їх до контрольних величин. Це, з одного боку, могло бути пов'язано із розвитком компенсаторних процесів в ушкоджених кардіоміоцитах, а з іншого - необхідністю збільшеної кількості мітохондрій, частина з яких функціонувало не повноцінно. Внаслідок обернених змін розмірів та кількості мітохондрій, об'ємна щільність цих органел в експериментальних групах залишалась статистично однотипною (табл. 5.6).

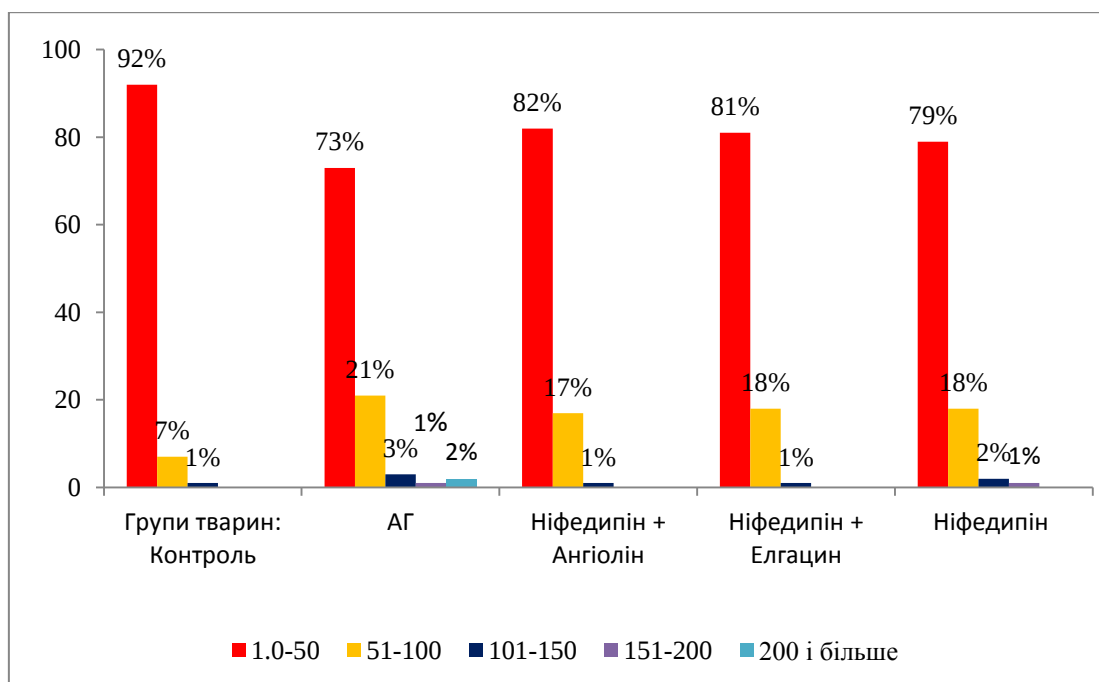


Рис. 5.5. Розподіл мітохондрій за площею в кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночка щурів контрольної групи, щурів з АГ, та щурів з АГ, які отримували ніфедипін разом з ангіоліном і елгацином.

Канальці саркоплазматичної сітки, через які проходять потоки кальцію в клітину відіграють важливу роль у скороченні міофібрил. Розмір каналців у щурів з артеріальною гіпертензією зменшувався за рахунок діаметру середніх каналців, які мали розмір від $0,11$ до $0,18 \times 10^{-2}$ мкм, їх кількість зменшувалась на 21,8%, кількість великих каналців з розміром від $0,18$ до $0,25 \times 10^{-2}$ мкм, зменшується на 44%, але кількість маленьких каналців з діаметром від $0,04$ до $0,1 \times 10^{-2}$ мкм, навпаки збільшувалось на 19,2% у порівнянні з показниками нормотензивних щурів (рис. 5.6).

Сумісне застосування ніфедипіну з метаболічними засобами відновлювало розміри каналців саркоплазматичної сітки. Так, ніфедипін та елгацин зменшував кількість середніх за діаметром каналців на 26% та збільшав кількість маленьких каналців розміром від $0,04$ до $0,1 \times 10^{-2}$ на 30,4% у порівнянні з такими показниками групи щурів ніфедипіном (рис. 5.6 та 5.7).

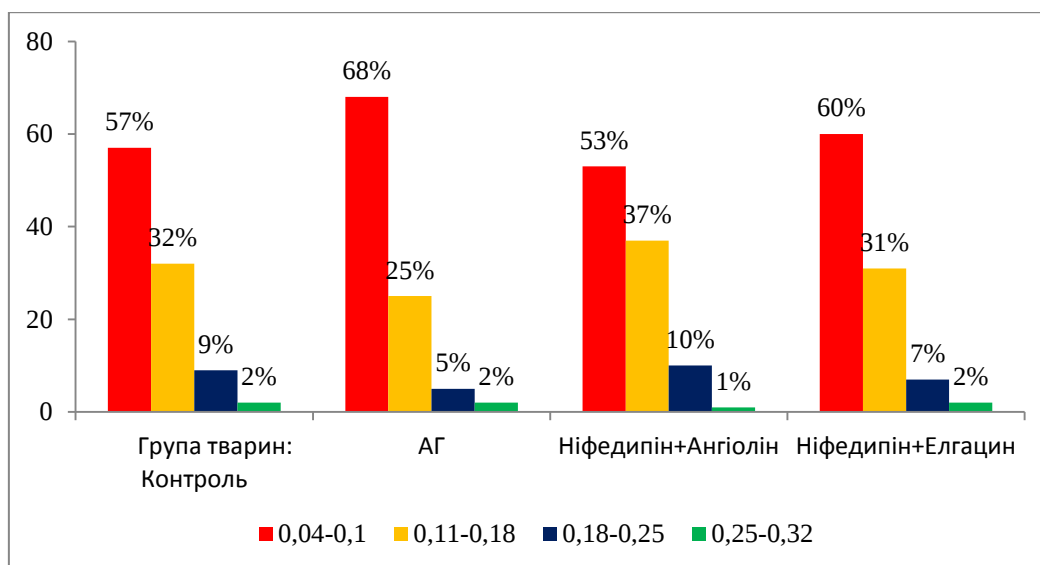


Рис. 5.6. Розподіл каналців саркоплазматичної сітки за діаметром в кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночку нормотензивних щурів (контроль), щурів з артеріальною гіпертензією (АГ) та щурів з АГ після застосування ніфедипіну, ніфедипіну з ангіоліном, ніфедипіну з елгацином. По осі абсцис – діаметр каналців (10^{-2} мкм). По осі ординат – кількість каналців у %.

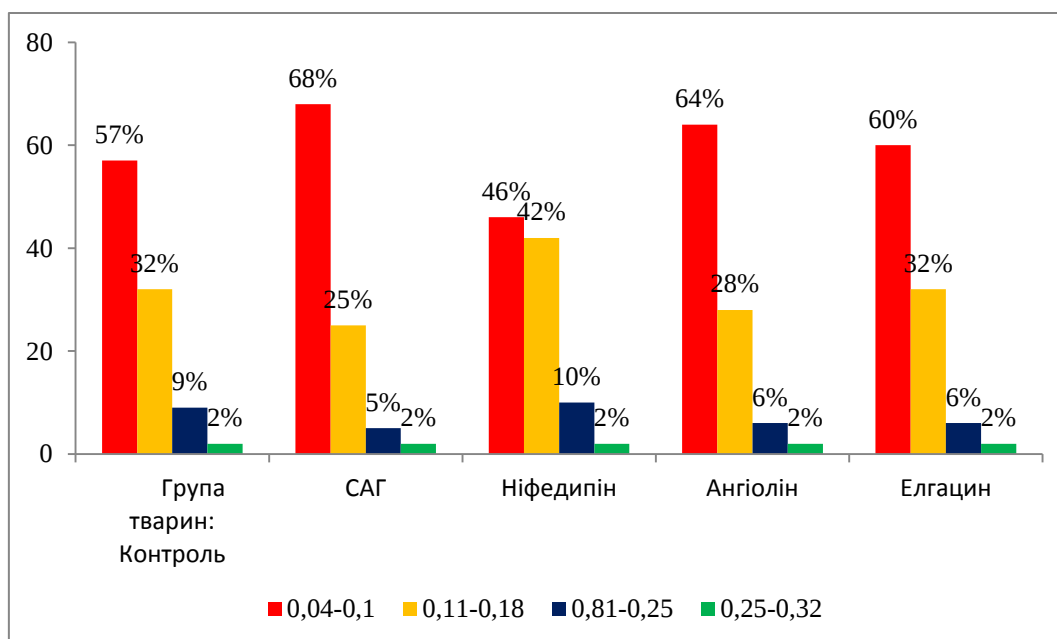


Рис. 5.7. Розподіл каналців саркоплазматичної сітки за діаметром в кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночку нормотензивних щурів (контроль), щурів з артеріальною гіпертензією (АГ) та щурів з АГ після застосування ніфедипіну, ангіоліну та елгацину. По осі абсцис – діаметр каналців (10^{-2} мкм). По осі ординат – кількість каналців у %.

У щурів з АГ ніфедипін змінював розмір каналців саркоплазматичної сітки: кількість каналців які мали середній розмір, збільшилася на 68%, великого розміру на 50%, з найменшого діаметру зменшилась на 32,3% у порівнянні з показниками до лікування (рис. 5.7).

Об'ємна щільність міофібрил кардіоміоцитів міокарда правого передсердя щурів з АГ зменшувалась та складала $29,62 \pm 0,93\%$ проти $33,88 \pm 0,44\%$ у нормотензивних щурів [259]. Саркомери ПП мали на 17,7% перерозтягнення і були довшими ніж у контролі. Кількісна щільність мітохондрій на 47,9% була вищою, а – меншою їх площа зрізу на 37% ($P < 0,05$), (табл. 5.6).

Ніфедипін при монотерапії у щурів з АГ зменшував ознаки перерозтягнення кардіоміоцитів ПП і кількість збільшених у розмірах саркомерів. Перескорочені ділянки міофібрил в міокарді ПП не зустрічались більшість саркомерів була у розслабленому стані.

У щурів з АГ кількість міофібрил в передсердних кардіоміоцитах була зменшеною, але менше, ніж у шлуночках. Це може бути обумовлено відсутністю в передсердних кардіоміоцитах ділянок різко перескорочених саркомерів, які були розповсюджені у шлуночках. Характер мітохондріальних змін свідчить, що збільшення їх кількості при пропорційному зменшенні розмірів пов'язано з фрагментацією мітохондрій.

І хоча в передсердних кардіоміоцитах щурів з АГ мітохондрії були в основному без деструктивних змін з відсутніми гіпертрофованими набряклими органелами, їх фрагментовані форми були ознакою порушень рівноваги процесів злиття та поділу органел (рис. 5.8)

Таблиця 5.6

Морфометричні показники кардіоміоцитів у міокарді правого передсердя щурів з артеріальною гіпертензією та при застосуванні ніфедипіну, ангіоліну, елгацину, ніфедипіну з ангіоліном та ніфедипіну з елгацином.

	Об'ємна щільність МФ, %	Довжина саркомера, мкм	Мітохондрії			МТ/МФ
			Об'ємна щільність %	Кількісна щільність, $10^{-2}/\text{мкм}^2$	Площа 10^{-2}мкм^2	
К	33,88±0,44	0,92±0,003	21,70±0,3 7	79,59±1,43	28,60±0,4 3	0,82±0,02
АГ	29,62±0,93*	1,08±0,003 *	20,09±0,9 1	117,7±4,72*	17,99±0,1 9*	0,76±0,03 *
Ніфедипін	31,10±0,65*,* *	1,02±0,009 *,**	20,02±1,1 0	78,05±2,10**	23,30±0,2 5*,**	0,69±0,02 *,**
Ангіолін	30,9±0,62*,**	1,01±0,006 *,**	22,31±1,2 0	103,90±2,56* *	21,32±0,2 2*,**	0,78±0,02 *,**
Елгацин	32,61±0,48*,* *	0,99±0,005 *,**	22,61±0,5 1	85,09±2,43**	25,82±0,3 1*,**	0,71±0,02
Ніфедипін та Ангіолін	30,41±0,34*,* *	1,04±0,004 *,**	21,58±0,4 3	89,13±3,12**	31,17±0,2 4*,**	0,83±0,02
Ніфедипін та Елгацин	32,01±0,4**	0,95±0,004 **	21,05±0,3 7	79,52±1,25**	26,10±0,4 0**	0,81±0,01

Примітки: * статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P<0,05$).

** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ ($P<0,05$).

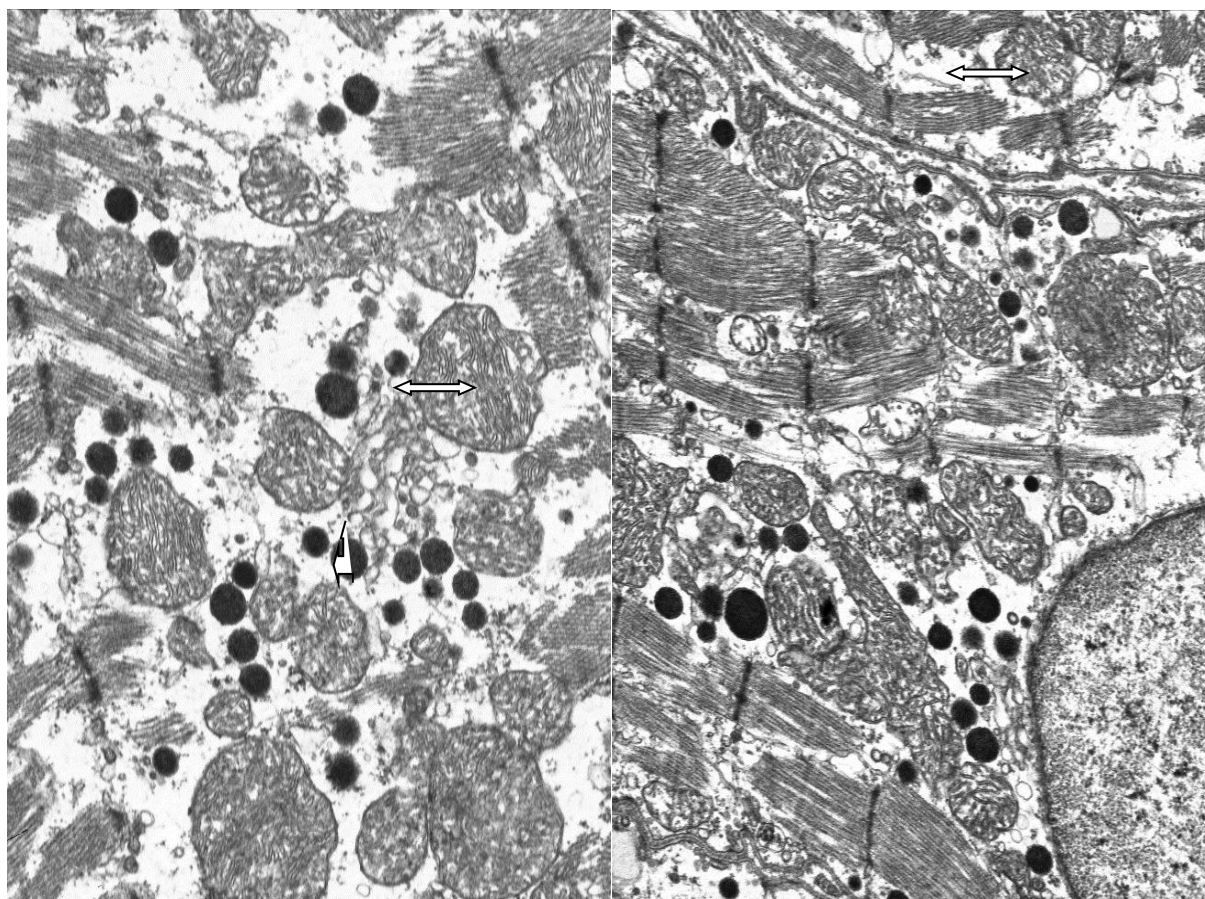


Рис. 5.8. Фрагменти кардіоміоцитів міокарда правого передсердя щурів з АГ. Передсердні секреторні гранули (), мітохондрії (). Електронно-мікроскопічні фото. 3б. А x 21000.

Об'ємна щільність мітохондрій міокарда ПП щурів з АГ у порівнянні з нормотензивними щурами статистично не відрізнялась але збільшена кількісна щільність мітохондрій на 47,9% та зменшена їх площа може вказувати на порушення балансу процесів злиття та поділу в бік збільшення поділу (табл. 5.6).

Ніфедипін відновлює досліджувані показники мітохондрій правого передсердя, що може свідчити про активізацію енергетичного апарата кардіоміоцитів: не відзначали значних структурних змін внутрішніх та зовнішніх мембран мітохондрій, встановили відновлення перерозподілу за кількістю та розмірами мітохондрій кардіоміоцитів правого передсердя, збільшилась їх середня площа на фоні зменшення кількісної щільності у порівнянні з показниками до лікування (рис. 5.8).

Сумісне застосування ніфедипіну з метаболічними засобами відновлювало розміри мітохондрій майже до контрольних величин нормотензивних щурів, хоча їх площа не була аналогічна контролю, і вміст міофібрил у співвідношенні до мітохондрій (табл. 5.6). Канальці саркоплазматичної сітки у щурів з АГ зазнавали статистично достовірних змін у порівнянні з показниками нормотензивних щурів за рахунок перерозподілу кількості маленьких, середніх та великих за діаметром канальців. Ніфедипін у щурів з АГ призводив до зміни співвідношення за кількістю та діаметром зазначених канальців у порівнянні з обома контрольними групами. У щурів з АГ ніфедипін статистично достовірно знижував кількість маленьких та збільшував кількість середніх та великих за розміром канальців. Також встановлений надлишковий перерозподіл розмірів канальців при застосуванні ніфедипіну у порівнянні з нормотензивними щурами. Відбувається зниження кількості маленьких канальців розмір яких від $0,04$ до $0,1 \times 10$ та підвищення кількості середніх канальців, які мають розмір від $0,11$ до $0,18 \times 10^{-2}$ мкм, співвідношення великих за діаметром канальців не змінювалось.

Ще однією принциповою відмінністю ультраструктури шлуночкових та передсердних кардіоміоцитів є наявність в останніх специфічних секреторних гранул, які містять передсердний натрійуретичний пептид (ПНУП). Цей гормон відіграє важливу роль в регуляції кров'яного тиску і має гіпотензивний ефект. Одним з найважливішим фактором, який регулює секрецію ПНУП, є механічне розтягування передсердь. Також ключовим елементом в регуляції секреції ПНУП вважають гомеостаз внутрішньоклітинного кальцію. Встановлено, що у щурів з АГ баланс синтезу та секреції ПНУП статистично достовірно змінений у порівнянні з показниками нормотензивних щурів: новоутворені гранули та зрілі, що відповідають за депонування гормону, були зменшені не тільки у кількості, а й розмірах. Тобто при АГ гранули недозрілі та новоутворені підлягають секреції у зв'язку з відсутністю потрібної кількості гормонвмісних гранул (рис. 5.9).

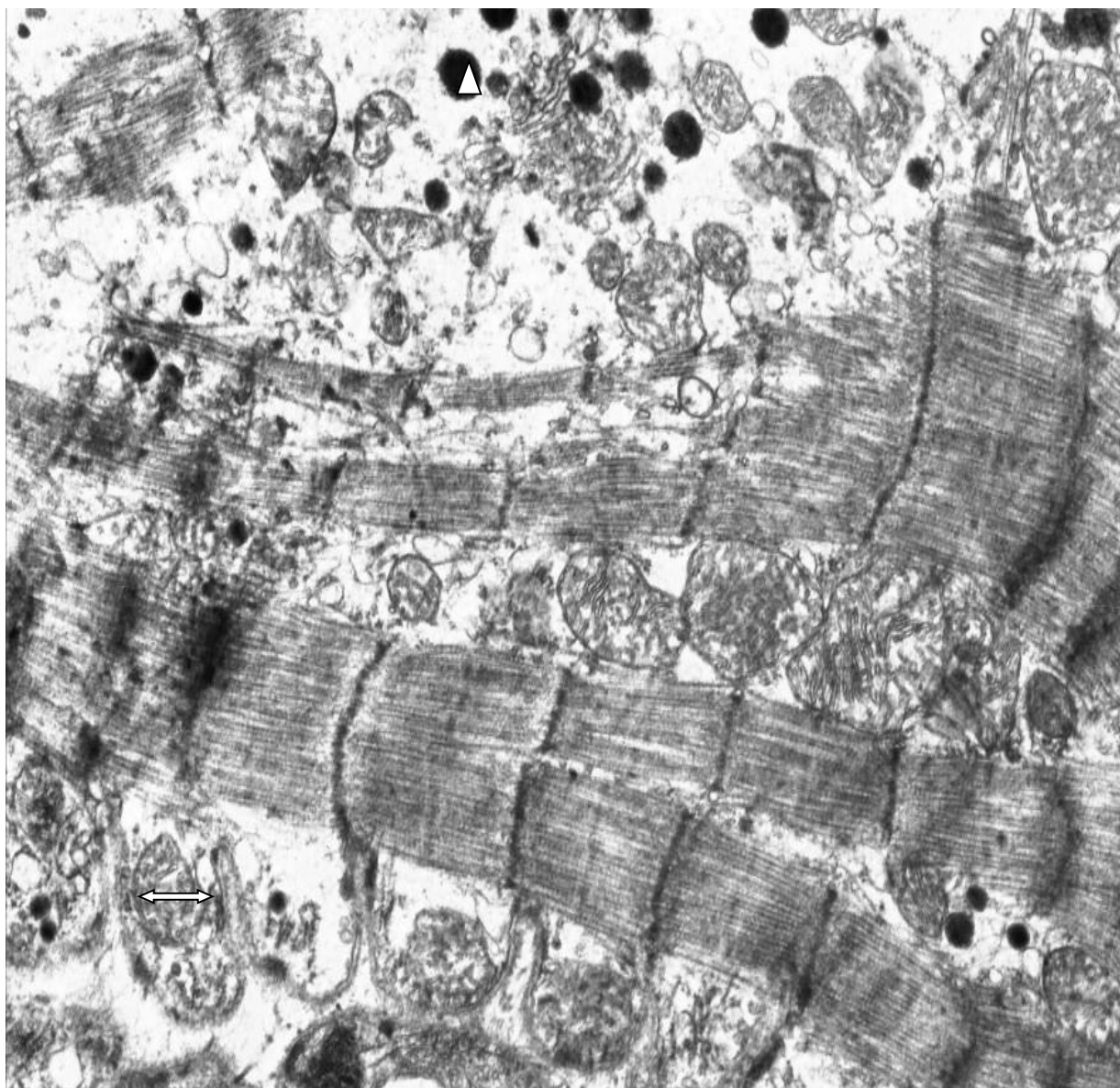


Рис. 5.9. Фрагменти кардіоміоцитів міокарда правого передсердя щурів з А Г, які отримували ніфедипін.

Передсердні секреторні гранули ($\blacktriangle$), мітохондрії ($\longleftrightarrow$)

У щурів з АГ встановлено значне зменшення у кардіоміocyтах скупчення ПНУП та кількості гранул майже у три рази. Відсоткове співвідношення гранул I та II типів, які рахувались разом, зменшувалось у щурів з АГ на 47,2% а III типу гранул навпаки збільшувалась на 72,2% у порівнянні з показниками нормотензивних щурів. Також була меншою середня площа гранул I та II типів на 28,2%, в той час як площа гранул III типу залишалась без достовірних змін (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Кількісні показники передсердних гранул в кардіоміоцитах правого передсердя нормотензивних щурів (контроль), щурів з артеріальною гіпертензією та після застосування ніфедипіну, ніфедипіну з ангіоліном, ніфедипіну з елгацином.

	Число гранул у стандартном у фрагменті	Співвідношення гранул у %		Середня площа гранул, 10^{-2} мкм ²	
		I, II типи	III тип	I, II типи	III тип
Контроль	30,1±2,3	61,2±1,5	39,7±2,1	3,41±0,01	2,42±0,02
АГ	8,2±1,1*	32,3±2,2*	68,4±2,1*	2,45±0,03*	2,70±0,01*
Ніфедипін	15,2±2,5*,**	41,5±1,7*,* *	58,5±2,1*,* *	3,22±0,02**	2,45±0,03**
Ангіолін	23,2±2,2**	60,3±2,1**	40,9±2,2**	3,14±0,02,**	2,33±0,02*,**
Елгацин	25,1±2,9**	59,3±2,1**	41,6±2,7**	3,02±0,02,**	2,31±0,02*,**
Ніфедипін та Ангіолін	18,1±2,5**	48,5±2,1**	52,4±2,1**	3,12±0,02,**	2,24±0,02*,**
Ніфедипін та Елгацин	17,8±4,3*,**	57,2±2,6**	43,6±2,5**	3,22±0,02,**	2,31±0,02*,**

Примітки: * статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P < 0,05$).

** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ ($P < 0,05$).

Досліджувані препарати та особливо комбінація ніфедипіну та елгацину нормалізували кількісні показники гранул. У щурів з АГ монотерапія ніфедипіном збільшувала кількість гранул I та II типів на 28% а при сумісному застосуванні з елгацином на 77% ($P < 0,05$). Кількість третього типу гранул зменшилась при монотерапії на 14,7% а в комбінації з елгацином на 36,2% ($P < 0,05$) (рис. 5.10). Причому, в останньому випадку в кардіоміоцитах фагосоми були відсутні відсутні.

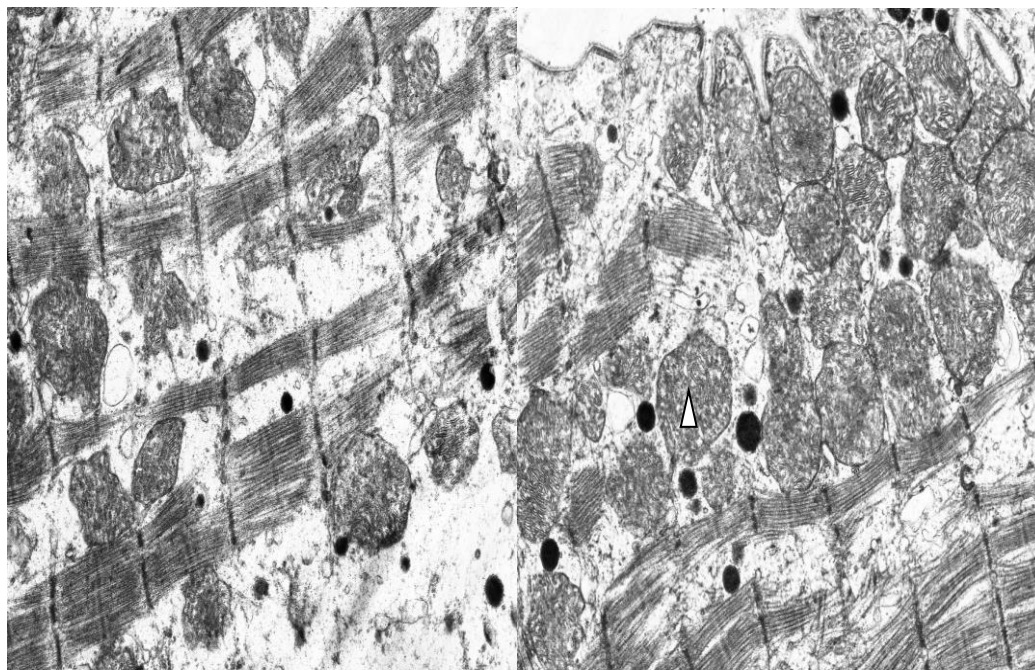


Рис. 5.10. Фрагмент кардіоміоцита міокарда правого передсердя щурів з АГ, які отримували ніфедипін. Мітохондрії (Δ). Електронно-мікроскопічні фото. 3б. А x 19000.

Ніфедипін сумісно з елгацином при застосуванні у щурів з АГ покращував скоротливий апарат кардіоміоцитів. Це проявлялось зменшенням виразності та поширеності перескорочених міофібрил, що сприяло зменшенню їх руйнування, про що свідчило збільшення об'ємної щільності міофібрил. Причиною цього могла бути властивість елагової кислоти нормалізувати кількість АТФ, зменшення якої призводить до прогресування патологічних процесів у міокарді. Крім того, роз'єднаність процесу взаємодії актинових та міозинових ниток може бути обумовлена дефіцитом молекул АТФ, який виникає в кардіоміоцитах при артеріальній гіпертензії. На ультраструктурному рівні це проявлялось дистрофічно-деструктивними змінами мітохондрій, що корелювали зі зменшенням кількості АТФ у кардіоміоцитах та вмісту основного субстрату для його утворення - пальмітинової кислоти у щурів з АГ. Елагова кислота проявляє захисну дію проти ультраструктурних ушкоджень мітохондрій скоріше за всього завдяки видаленню вільних радикалів. Високу антиоксидантну активність елагова кислота має завдяки великому числу гідроксильних груп в її структурі, здатних секвеструвати і нейтралізувати вільні радикали [351].

Кількісний аналіз мітохондрій показав, що об'ємна щільність мітохондрій після застосування елгацину повертається до контрольних величин. Суттєво відрізнялись від аналогічних показників у нелікованих щурів кількісна щільність та площа зрізу мітохондрій: збільшувалась їх кількість в одиниці площі кардіоміоцитів на фоні зменшення площі їх зрізу. При цьому, площа зрізу мітохондрій була нижче того ж показника у нормотензивних щурів. При сумісному застосуванні ніфедипіну з елгацином також відбувалось зменшення площі мітохондрій у порівнянні з показником при монотерапії ніфедипіном, є наслідком присутності значної кількості дрібних органел та відсутності крупних. Тобто, після застосування елгацину, як в монотерапії, так і в комбінації з ніфедипіном у кардіоміоцитах відбувається фрагментація мітохондрій, що підтверджується збільшеним, порівняно з контролем, показником кількісної щільності при статистично однотипних показниках об'ємної щільності.

Узагальнюючи результати про вміст ЖК в міокарді у щурів з АГ слід відмітити, що ніфедипін при застосуванні з усіма метаболічними засобами відновлює перерозподіл ЖК у порівнянні з контрольними показниками ЖК гіпертензивних щурів та групи щурів при монотерапії ніфедипіном. Кращою комбінацією є поєднання з ангіоліном.

Заключення. Проведений аналіз фізіологічних, біохімічних, морфометричних показників у щурів з АГ після застосування ніфедипіну, сумісному застосуванні його з ангіоліном або елгацином показав, що ніфедипін знижував підвищений артеріальний тиск у щурів з АГ на 11%, метаболічні препарати не мали гіпотензивної дії взагалі та не підвищували ефективності ніфедипу в комбінації з метаболічними засобами.

Ніфедипін не впливав на осмотичну резистентність еритроцитів щурів з АГ. Застосування елгацину і ніфедипіну з елгацином у комбінації знижувало відсоток гемолізу еритроцитів приблизно на 30%.

Ніфедипін при монотерапії суттєво не впливав на вміст насичених і ненасичених ЖК у міокарді щурів з АГ. У сумісному застосуванні разом з метаболічними лікарськими засобами він статистично достовірно відновлював

показники ЖК міокарда. Так вміст арахідонової ЖК ніфедипін з ангіоліном знижувався на 21% у порівнянні з показниками до лікування, відновлювалась кількість пальмітинової ЖК на 23% більше у порівнянні з монотерапією ніфедипіном та на 36% у порівнянні з з показниками до лікування. Кількість стеаринової ЖК збільшувалась у порівнянні з монотерапією ніфедипіном на 40%, вміст арахідонової ЖК знижувалась на 21%, що відповідало показникам нормотензивних щурів.

Морфометричні показники міокарда лівого шлуночка щурів з АГ свідчать, що монотерапія досліджуваними препаратами не впливала на об'ємну щільність мітохондрій. Ніфедипін збільшував довжину саркомера на 30%, що сприяло зменшенню перескорочення міофібрил. При сумісному застосуванні з метаболічними лікарськими засобами статистично достовірно підвищував загальний відсоток заповнення міофібрилами кардіоміоцитів в середньому на 30%. Монотерапія антагоністом кальцію статистично достовірно не впливала на кількісну щільність мітохондрій, але площа цих органел зменшувалась. Сумісне застосування ніфедипіну та елгацину відновлювало кількісну щільність та площу зрізу мітохондрій більш істотно ніж монотерапія препаратами.

Ніфедипін при монотерапії у щурів з АГ збільшував кількість гранул ПНУП I та II типів на 28%, хоча переважали гранули III типу. При сумісному застосуванні з елгацином кількість I та II тип гранул збільшувалась на 77%. В даній комбінації переважали за кількістю I та II тип гранул над III. Третій тип гранул зменшився при монотерапії на 14,7% а в комбінації з елгацином на 36,2%.

За результатами проведених досліджень можна стверджувати, що при застосуванні ніфедипіну доцільно його комбінувати з метаболічними препаратами ангіоліном або елгацином. Скоріше елгацин доповнює недостатній вплив антагоніста кальцію що до нормалізації морфометричних показників, впливає на процеси злиття та поділу мітохондрій, відновлює кількість ЖК в міокарді.

РОЗДІЛ 6.

ВПЛИВ ІНДАПАМІДУ ТА ЙОГО ПОЄДНАННЯ З МЕТАБОЛІЧНИМИ
ЗАСОБАМИ НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ6.1. Вплив індапаміду в поєднанні з досліджуваними метаболічними засобами
на артеріальний тиск і осмотичні властивості мембран еритроцитів у щурів
з артеріальною гіпертензією

До тіазидоподібних діуретиків останнього покоління відноситься індапамід – перший представник нового класу антигіпертензивних/діуретичних засобів (індолінів, похідних сульфонаміду). За фармакологічною активністю індапамід подібний до тіазидних діуретиків, структурно – до хлорталідону. За вираженістю антигіпертензивного ефекту індапамід перевищує гідрохлортіазид та порівнюється з антагоністами кальцію та інгібіторами АПФ [50,137, 299, 189, 415, 507]. Доведена ефективність та безпечність пролонгованих форм індапаміду, оскільки використання технологічних прийомів при їх виробництві забезпечує уповільнене вивільнення діючої речовини та його рівномірне надходження в кров протягом 24 годин.

Артеріальний тиск у гіпертензивних щурів на початку експерименту становив $157 \pm 5,0$ мм рт. ст., а через 60 діб лікування індапамідом ($p < 0,05$) знизився до $147 \pm 2,9$ мм рт. ст., що нижче показника до лікування, хоча і не досягав контрольних величин (табл. 6.1).

Сумісне застосування індапаміду з метаболічними препаратами статистично достовірно знижувало артеріальний тиск у щурів з артеріальною гіпертензією: з ангіоліном – на 10,7% ($p < 0,05$), індапамід з елгацином – на 7,7% ($p < 0,05$).

Аналіз показників артеріального тиску після застосування індапаміду та сумісному застосуванні його з метаболічними засобами показав, що індапамід знижував підвищений артеріальний тиск у щурів з АГ, метаболічні препарати не мали гіпотензивної дії та не підвищували ефективності індапаміду в комбінації з метаболічними засобами.

Таблиця 6.1

Зміни артеріального тиску у щурів з артеріальною гіпертензією до та після застосування індапаміду, ангіоліну, елгацину та при їх сукупному застосуванні

Групи тварини	Артеріальний тиск у мм рт. ст	
	Початок експерименту	Через 60 днів
Нормотензивні щури (контроль)	104,6 ± 5,5	106 ± 5,0
Щури з АГ (контроль)	157 ± 5,0*	156 ± 5,0*
Щури з АГ+індапамід	157 ± 2,8*	147 ± 2,9*,**
Щури з АГ+ ангіолін	155±2,0*	149±2,0*
Щури з АГ + елгацин	154±2,0*	153±2,0*
Щури з АГ +індапамід та ангіолін	159±2,0*	142±5,0*
Щури з АГ +індапамід та елгацин	157±2,0*	145±5,0*

Примітки:* статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P < 0,05$).

** статистично достовірна різниця порівняно з контролем АГ ($P < 0,05$).

Одним з важливих ендогенних факторів патогенезу АГ вважається активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Перекисні сполуки є пусковими механізмами, що порушують функцію біомембран за рахунок зменшення в них, в першу чергу, загального вмісту фосфоліпідів. В свою чергу зміни ліпідного спектру посилюють мембранну проникність, що поглиблює порушення внутрішньоклітинного метаболізму. Підвищене утворення гідроперекисів та вільних радикалів призводить до ушкодження мембран еритроцитів за рахунок зменшення в них загального вмісту фосфоліпідів

У контрольних тварин з АГ відсоток гемолізу еритроцитів свідчить про порушення функції еритроцитарних мембран. Так, зростання відсотка гемолізу еритроцитів, на відміну від інтактних тварин, спостерігалось вже в 0,5 та 0,45% розчині, що може вказувати на значне підвищення проникності мембран еритроцитів в умовах артеріальної гіпертензії

Індапамід при застосуванні у щурів з АГ зменшував відсоток гемолізу мембран еритроцитів в 0,4% розчину натрію у порівнянні до гіпертензивних щурів на 54,1% (табл. 6.2) [43].

Таблиця 6.2

Стан осмотичної резистентності мембран еритроцитів щурів з АГ за умов дії індапаміду та його сумісного застосування з метаболічними препаратами

Групи тварин	Концентрація NaCl (%)				
	0,5	0,45	0,4	0,35	0,1
	Відсоток гемолізу				
Нормотензивні щури (контроль)	0	0	24,3±5,6	74,5±4,2	100±0
Щури з АГ	4,7±1,4	37,5±3,4*	57,3±8,4*	100±0*	100±0
Щури з А + індапамід	0	0	26,3±1,8**	80,3±4,4* *	100±0
Щури з АГ + ангіолін	0	0	41,3±6,1	79,5±6,2	100±0
Щури з АГ + індапамід та ангіолін	0	0	45,2±1,6**	82,6±3,3* *	100±0
Щури з АГ + елгацин	0	0	40,2±6,5	77,5±4,2	100±0
Щури з АГ + індапамід та елгацин	0	0	32,5±5,1	75,1±5,7	100±0

Примітки: * статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($p < 0,05$).

** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ ($p < 0,05$).

Еритроцити щурів з АГ зазнавали гемоліз в 0,4% розчину натрію хлориду в меншій кількості на 21,4% під впливом сумісного застосування індапаміду разом з елгацином у порівнянні з монотерапією елгацином та на 43,2% у порівнянні до АГ. Комбінація індапаміду з ангіоліном значно менше впливала на ступінь гемолізу у порівнянні до комбінації елгацином, але була статистично достовірною та складала 21,1%.

Індапамід при застосуванні у комбінаціях з метаболічними засобами статистично достовірно зменшував відсоток гемолізу еритроцитів.

6.2. Вміст жирних кислот в органах та плазмі крові у щурів з артеріальною гіпертензією під впливом індапаміду та його поєднання з метаболічними засобами

У щурів з АГ загальний вміст насичених ЖК в міокарді був менший від контрольних значень у лінії щурів WKY на 22,3% ($P < 0,05$). Найбільш вираженим було зниження рівня пальмітинової кислоти на (29,0%) в міокарді дослідних тварин. Натомість рівень в міокарді арахідонової кислоти достовірно збільшився на 30,6% ($P < 0,05$). Загальний вміст ННЖК і поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) збільшився на 11,7% і 17,5% (табл. 6.3 та 6.4), відповідно.

Таблиця 6.3

Вміст жирних кислот в міокарді гіпертензивних щурів при застосуванні індапаміду, ангіоліну та індапаміду з ангіоліном.

Назва ЖК та група	Міокард				
	К	АГ	Індапамід	Ангіолін	Індапамід та Ангіолін
Міристинова 14:0	1,3±0,3	1,3±0,3	1,4 ± 0,1	1,4±0,3	1,3 ± 0,3
Пентадеканова 15:0	0,6±0,1	0,5±0,1	0,6 ± 0,1	0,6±0,1	0,5 ± 0,1
Пальмітинова 16:0	19,3±1,0	13,7±1,0*	14,9 ± 1,0	17,3±1,0	15,9±1,0*
Маргарінова 17:0	0,4±0,1	0,3±0,1	0,5 ± 0,1	0,4±0,1	0,5 ± 0,1
Стеаринова 18:0	12,7±1,0	10,9±1,0	10,1 ± 1,0	11,2±1,0	10,8 ± 1,0
Олеїнова 18:1	8,3±0,5	7,7±0,8	7,9 ± 1,0	7,9±1,0	8,7 ± 0,9
Лінолева 18:2	18,8±1,3	17,4±1,0	15,9 ± 1,0*	17,7±1,0	17,9 ± 1,5
Ліноленова 18:3	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4± 0,1	0,4±0,1	0,4 ± 0,1
Арахідонова 20:4	36,6±1,3	47,8±1,6*	45,1 ± 1,6	41,2±1,0	37,9± 1,7*
Сума НЖК	34,4±2,0	26,7±1,8*	29,8 ± 1,4*	29,8±1,8*	31,9± 1,6*,**
Сума ННЖК	65,6±2,0	73,3±1,8*	70,2 ± 1,9	70,2±1,8*	68,1± 1,7**
Сума ПНЖК	55,8±1,8	65,6±1,5*	63,2 ± 1,5	60,3±1,5*	58,7± 1,4*

Примітки: * статистично достовірна різниця порівняно з контролем К ($p < 0,05$).

** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ ($p < 0,05$).

Індапамід у щурів з АГ не змінював рівня арахідонової кислоти, який був більшим ніж нормотензивних щурів на 23,2%. Сумісне застосування індапаміду та ангіоліну знижувало вміст арахідонової кислоти на 20,7% у порівнянні з показниками до лікування гіпертензивних щурів та на 16% у порівнянні з показниками щурів, лікованих індапамідом.

Таблиця 6.4

Вміст жирних кислот в міокарді гіпертензивних щурів при застосуванні індапаміду, елгацину та індапаміду з елгацином.

Назва ЖК та група	Міокард				
	К	АГ	Індапамід	Елгацин	Індапамід та Елгацин
Міристинова 14:0	1,3±0,3	1,3±0,3	1,4 ± 0,1	1,3±0,3	1,3 ± 0,3
Пентадеканова 15:0	0,6±0,1	0,5±0,1	0,6 ± 0,1	0,5±0,1	0,6 ± 0,1
Пальмітинова 16:0	19,3±1,0	13,7±1,0*	14,9 ± 1,0	16,1±1,0	15,8± 1,0*
Маргарінова 17:0	0,4±0,1	0,3±0,1	0,5 ± 0,1	0,4±0,1	0,5 ± 0,1
Стеаринова 18:0	12,7±1,0	10,9±1,0	10,1 ± 1,0	11,9±1,0	11,3± 1,0
Олеїнова 18:1	8,3±0,5	7,7±0,8	7,9 ± 1,0	7,1±1,0	8,1 ± 1,0
Лінолева 18:2	18,8±1,3	17,4±1,0	15,9 ± 1,0	18,2±1,0	18,1± 1,0
Ліноленова 18:3	0,4±0,1	0,5±0,1	0,4± 0,1	0,4±0,1	0,5 ± 0,1
Арахідонова 20:4	36,6±1,3	47,8±1,6*	45,1 ± 1,6	40,2±1,0	36,8±1,4*
Сума НЖК	34,4±2,0	26,7±1,8*	29,8 ± 1,4*	31,2±1,3*	31,7±1,4**
Сума ННЖК	65,6±2,0	73,3±1,8*	70,2 ± 1,9	69,3±1,6*	68,3± 1,4**
Сума ПНЖК	55,8±1,8	65,6±1,5*	63,2 ± 1,5	62,3±1,5*	61,1±1,5*

Примітки: * статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($p < 0,05$).

** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ ($p < 0,05$).

Сумісне застосування індапаміду з елгацином також знижує вміст арахідонової кислоти у порівнянні з монотерапією індапамідом на 18,4% та у порівнянні з показниками гіпертензивних щурів до лікування на 23% ($p < 0,05$).

Зменшення вмісту насичених жирних кислот в клітинах міокарда може призвести до посиленого їх використання у процесах окислення в мітохондріях, тому що вони є основним джерелом АТФ. Зокрема пальмітинова кислота є

джерелом НАДН і АТФ в реакціях β -окиснення ЖК і основним попередником синтезу інших довголанцюгових ЖК. Зменшення рівня цієї кислоти може привести до суттєвих розладів в енергетичному обміні кардіоміоцитів. Одночасно арахідонова кислота є джерелом синтезу простагландинів, які підтримують роботу м'язової тканини, регулюють просвіт кровоносних судин, стимулюють ангиогенез і моделюють запальні реакції. Підвищений вміст ПНЖК може обумовлювати зниження плинності мембран, зміни її рецепторної і транспортної функції, що лежить в основі розладів серцево-судинної системи, інфаркту міокарда і порушення мозкового кровообігу. Встановлені зміни обміну ЖК у щурів лінії НІСАГ мають важливе значення для розробки нових напрямків фармакотерапії АГ.

6.3 Вплив індапаміду та досліджуваних метаболічних засобів в їх поєднанні на ультраструктуру міокарда лівого шлуночка й енергетичні процеси в мітохондріях кардіоміоцитів щурів з артеріальною гіпертензією

У щурів з АГ серед кардіоміоцитів є 27% клітин, в яких відсоток заповнення міофібрилами відповідає 15-30% від об'єму цитоплазми у порівнянні з клітинами міокарда нормотензивних щурів, де таких кардіоміоцитів не виявили. На 68,6% було менше кардіоміоцитів, які вміщували в собі 45-60% міофібрил (рис.6.1). Застосування індапаміду позитивно впливало на ультраструктуру міокарда лівого шлуночка щурів. Більшість кардіоміоцитів без ознак перескорочення містили міофібрили, організовані в типові саркомери. Міофібрили в основному зберігали свою цілісність. Індапамід збільшував об'єм міофібрил в кардіоміоцитах, у порівнянні з тим, що спостерігається у тварин з АГ без лікування [49]. Індапамід, поєднаний з елгацином (табл. 6.5) статистично достовірно відновлював кількісну щільність та площі зрізу мітохондрій у клітинах міокарда.

Таблиця 6.5

Морфометричні показники кардіоміоцитів у міокарді лівого шлуночка щурів з АГ

Група тварин №	Об'ємна щільність Міофібрил (МФ) %	Довжина саркомера мкм	Мітохондрії (МТ)			МТ/МФ
			Об'ємна щільність %	Кількісна щільність, $10^{-2}/\text{мкм}^2$	Площа 10^{-2}мкм^2	
Контроль	51,59±1,55	1,23±0,01	28,18±1,18	99,56±2,83	28,73±0,69	0,55±0,10
АГ	38,03±2,73 *	0,87±0,01 *	31,45±1,66	68,39±2,34*	54,98±4,61*	0,93±0,02 *
Ангіолін	46,47±3,30 *,**	0,95±0,01 *,**	26,67±0,59 **	80,09±0,46*, **	37,18±3,51*, **	0,59±0,02 *,**
Елгацин	43,71±2,38 *,**	0,97±0,01 *,**	27,09±1,91 **	107,11±2,71* ,**	23,98±1,71* **	0,61±0,02 *,**
Індапамід	42,12±3,80 *,**	1,04±0,02 *,**	30,11±0,57 **	77,16±0,21 *,**	39,14±2,27 *,**	0,66±0,02 *,**
Індапамід та Ангіолін	50,14±3,40	1,03±0,02 **	30,16±0,31	79,20±0,51 *,**	39,49±4,12 *,**	0,64±0,03 *,**
Індапамід та Елгацин	42,51±3,10	1,03±0,02 **	29,11±0,32 *	89,03±0,41 *	36,50±3,32 *,**	0,65±0,02

Примітки: * статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P<0,05$).** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ ($P<0,05$).

Сумісне застосування індапаміду та ангіоліну відновлювало в кардіоміоцитах зруйновані міофібрили, присутні у щурів з АГ. Збільшувалась на 118,5% кількість кардіоміоцитів заповнених міофібрилами на 45-60% від об'єму цитоплазми кардіоміоциту і на 37,2% у порівнянні з аналогічними показниками при монотерапії індапамідом (рис.6.1 та 6.2). Зменшувалось на 60% кількість кардіоміоцитів з патологічним вмістом міофібрил, до 30% наповнених, у порівнянні з показниками щурів, лікованих окремо індапамідом чи ангіоліном (рис. 6.1).

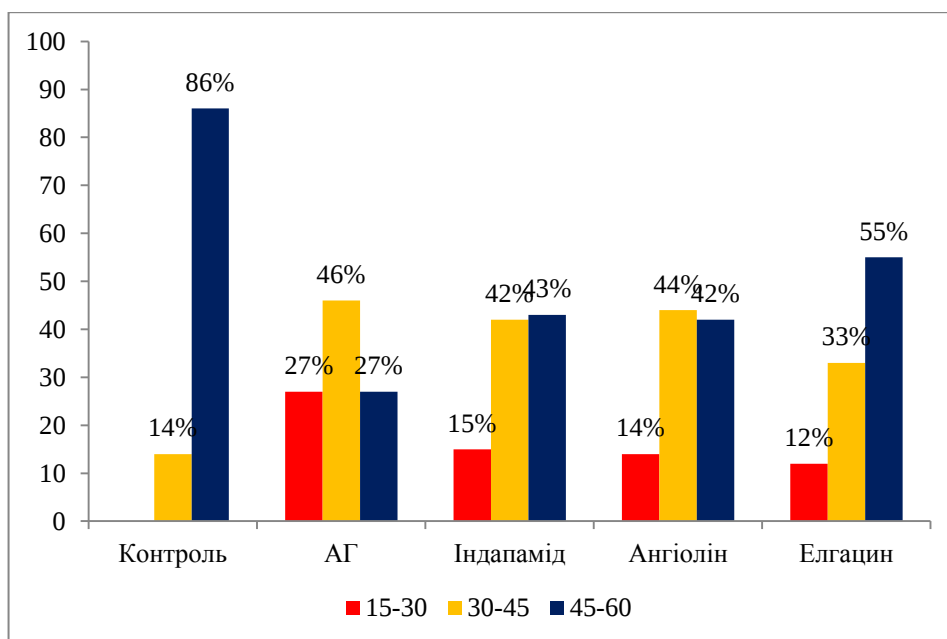


Рис. 6.1. Розподіл кардіоміоцитів за об'ємною щільністю міофібрил у міокарді лівого шлуночка щурів контрольної групи, щурів з АГ та щурів з АГ, які отримували індапамід, ангіолін, елгацин. По осі абсцис – об'єм, який займають міофібрили в одиниці об'єму цитоплазми кардіоміоциту у %. По осі ординат – кількість кардіоміоцитів у %.

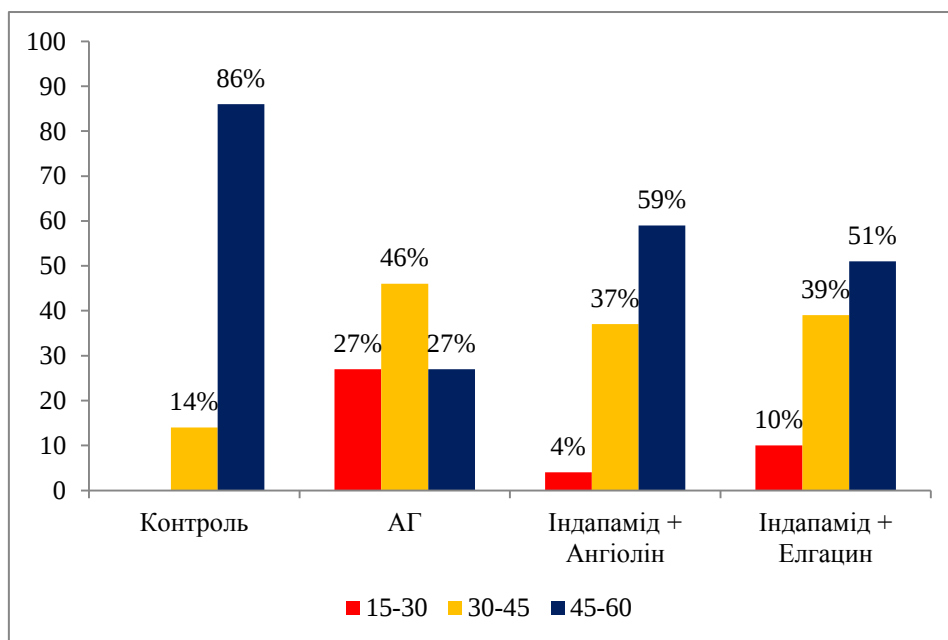


Рис. 6.2. Розподіл кардіоміоцитів за об'ємною щільністю міофібрил у міокарді лівого шлуночка щурів контрольної групи, щурів з АГ та щурів з АГ, які отримували індапамід сумісно з ангіоліном, елгацином. По осі абсцис – об'єм, який займають міофібрили в одиниці об'єму цитоплазми кардіоміоциту у %. По осі ординат – кількість кардіоміоцитів у %.

На фоні змінених кількісних показників мітохондрій відбувалось порушення розподілу міофібрил в кардіоміоцитах щурів з АГ та зниження активності енергетичного апарату, внаслідок чого відбувалось перескорочення міофібрил та прогресування патологічних процесів у міокарді.

Було відзначено зменшення діаметрів каналців саркоплазматичної сітки міокарда у щурів з АГ у порівнянні з контролем, і їх збільшення після курсу терапії елгацином як в монотерапії, так і в комбінації з індапамідом (рис. 6.5).

Індапамід при застосуванні у щурів з АГ статистично достовірно не впливав на об'ємну щільність міофібрил, але зменшував перескорочення міофібрил завдяки збільшенню середньої довжини саркомерів. Не змінював кількісної щільності мітохондрій але зменшував площу зрізу на 28,8% у порівнянні з показниками нормотензивних щурів (рис.6.3).

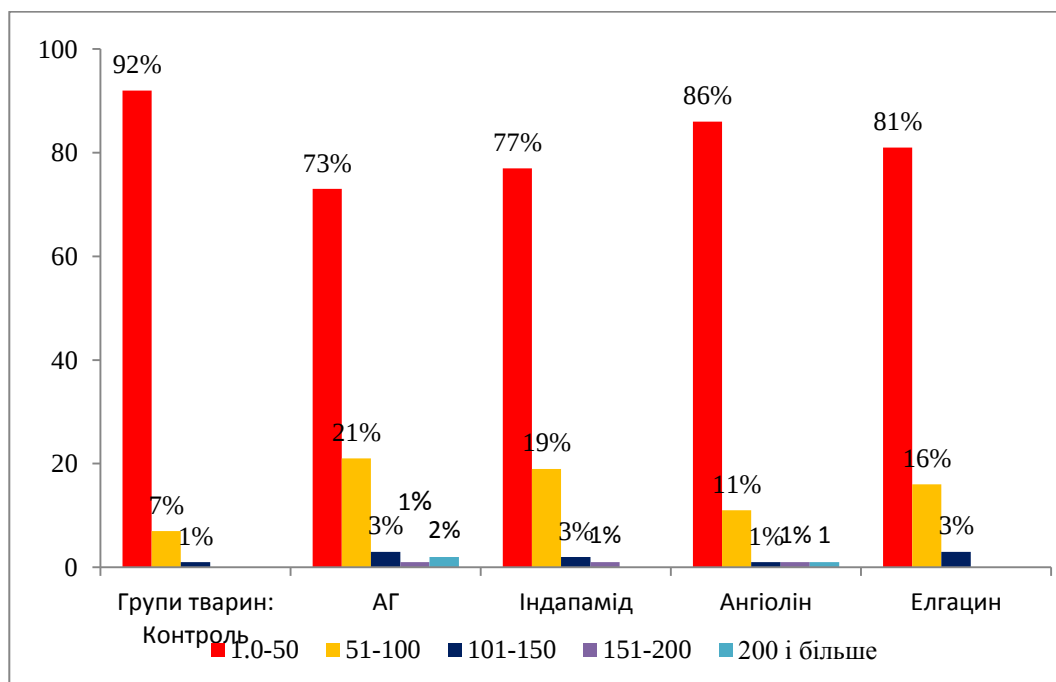


Рис. 6.3. Розподіл мітохондрій за площею в кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночка щурів контрольної групи, щурів з АГ та щурів з АГ, які отримували індапамід, ангіолін, елгацин.

Сумісне застосування індапаміду з елгацином не підвищувало об'ємної щільності міофібрил, але підвищуєвав кількісну щільність мітохондрій та зменшував площу їх зрізу (рис.6.4).

Нами були виявлені у лікованих тварин індапамідом і елгацином більший, ніж у контрольних тварин, діаметр каналців і розтягнуті саркомери, що, очевидно, свідчить про накопичення іонів кальцію у цитозолі.

У щурів з АГ розміри мітохондрій збільшувалися майже удвічі. Окрім злиття частини органел, відбувалось утворення гігантських мітохондрій з ознаками набряку та лізису їх матриксу і крист (рис. 6.7). Після застосування препаратів збільшення площі та зменшення кількості мітохондрій була приблизно врівноважені [257]. Можна вважати, що після лікування такі зміни були обумовлені, в основному, злиттям мітохондрій і носили, скоріш усього, компенсаторний характер. Зміни розмірів мітохондрій викликали перерозподіл їх кількості. У щурів з АГ і без, а також після застосування дослідних препаратів збільшення розмірів мітохондрій супроводжувалось зменшенням їх кількості в одиниці площі кардіоміоцита (табл. 6.5). Індапамід при застосуванні з метаболічними препаратами не відновлював до контрольних величин співвідношення мітохондрій та міофібрил. Збільшення об'єму міофібрил обумовлювало зменшення цього показника у порівнянні з аналогічним у щурів з АГ і змінювало ультраструктуру мітохондрій.

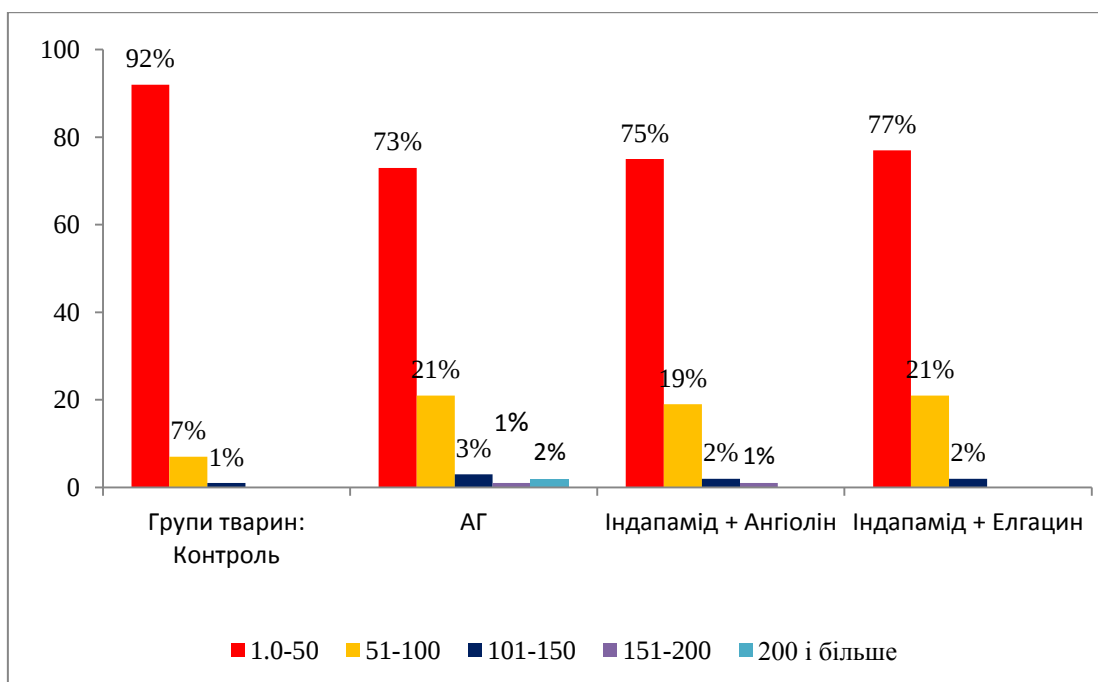


Рис. 6.4. Розподіл мітохондрій за площею в кардіоміocyтах міокарда лівого шлуночка щурів контрольної групи, щурів з АГ та щурів з АГ, які отримували індапамід разом з ангіоліном, елгацином.

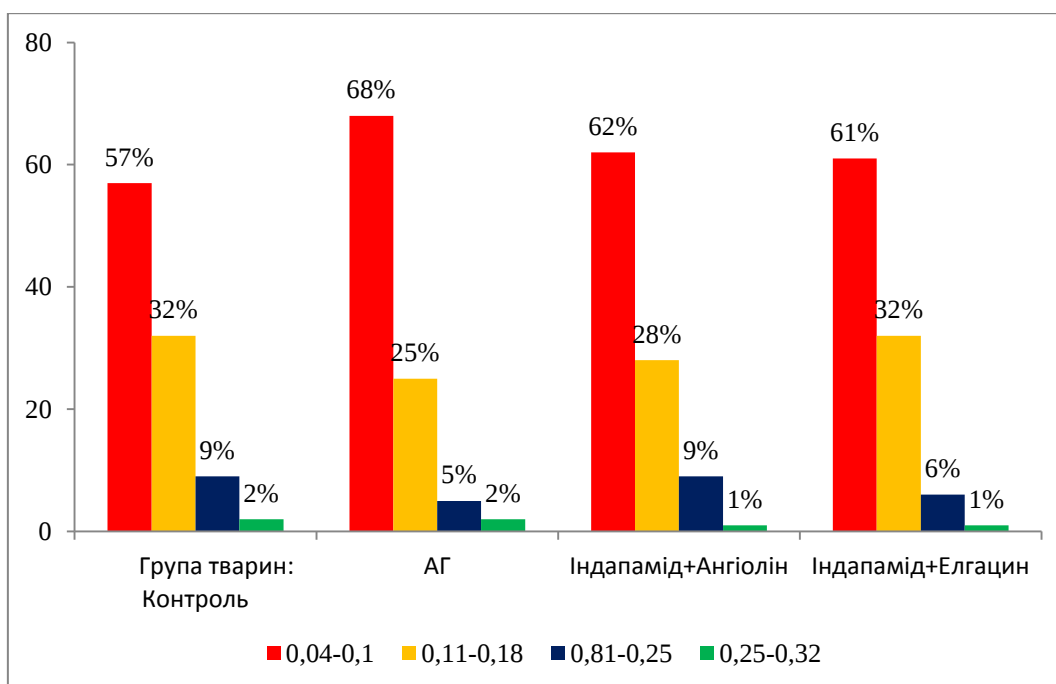


Рис. 6.5. Розподіл каналців саркоплазматичної сітки за діаметром в кардіоміocyтах міокарда лівого шлуночку щурів контрольної групи, щурів з АГ та щурів з АГ, які отримували індапамід та метаболічні препарати

Діаметр каналців саркоплазматичної сітки у щурів з АГ був зменшений. Більшу частину склали середні та дрібні за діаметром каналці, внаслідок цього показник дрібних каналців був значно вищий, ніж у контролі (рис. 6.5).

У кардіоміоцитах щурів з АГ переважали дрібні каналці, яких на 19,2% було більше, у нормотензивних щурів, і знижено число каналців із середнім на 21,8%; та великим діаметром на 44% (рис. 6.6).

Індапамід у щурів з АГ статистично достовірно впливав лише на кількість великих за розміром каналців не впливаючи на групи маленьких та середніх каналців. Комбінація індапаміду з елгацином зменшувала групу маленьких та збільшувала на 28% кількість середніх за розміром каналців.

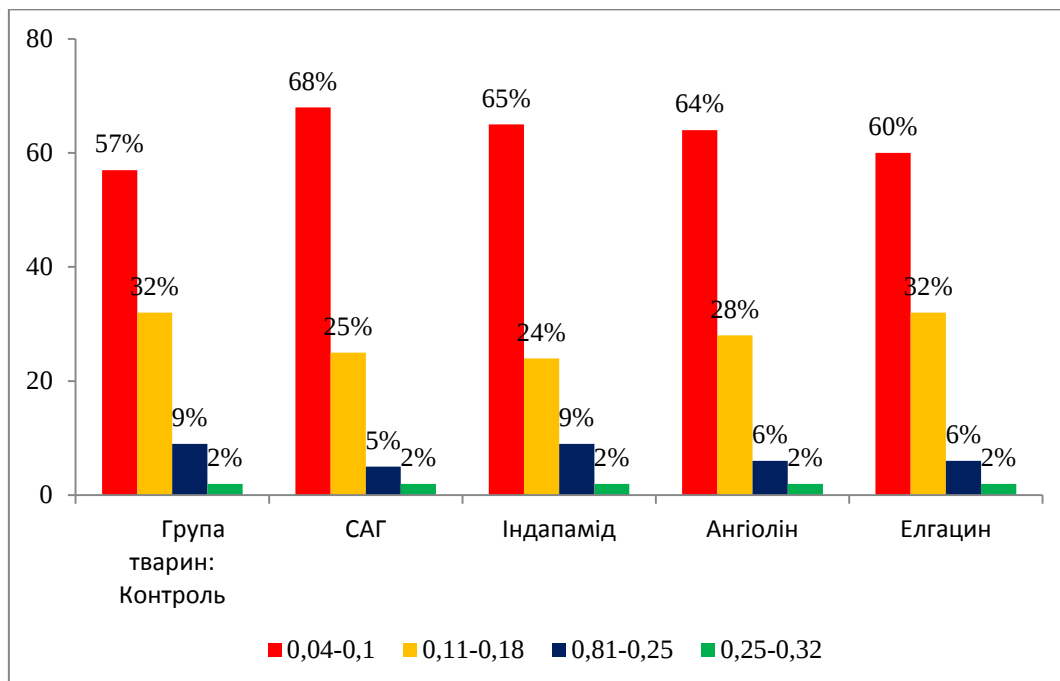


Рис. 6.6 – Розподіл каналців саркоплазматичної сітки за діаметром в кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночка щурів контрольної групи, щурів з АГ та щурів з АГ, які отримували індапамід, ангіолін, елгацин.

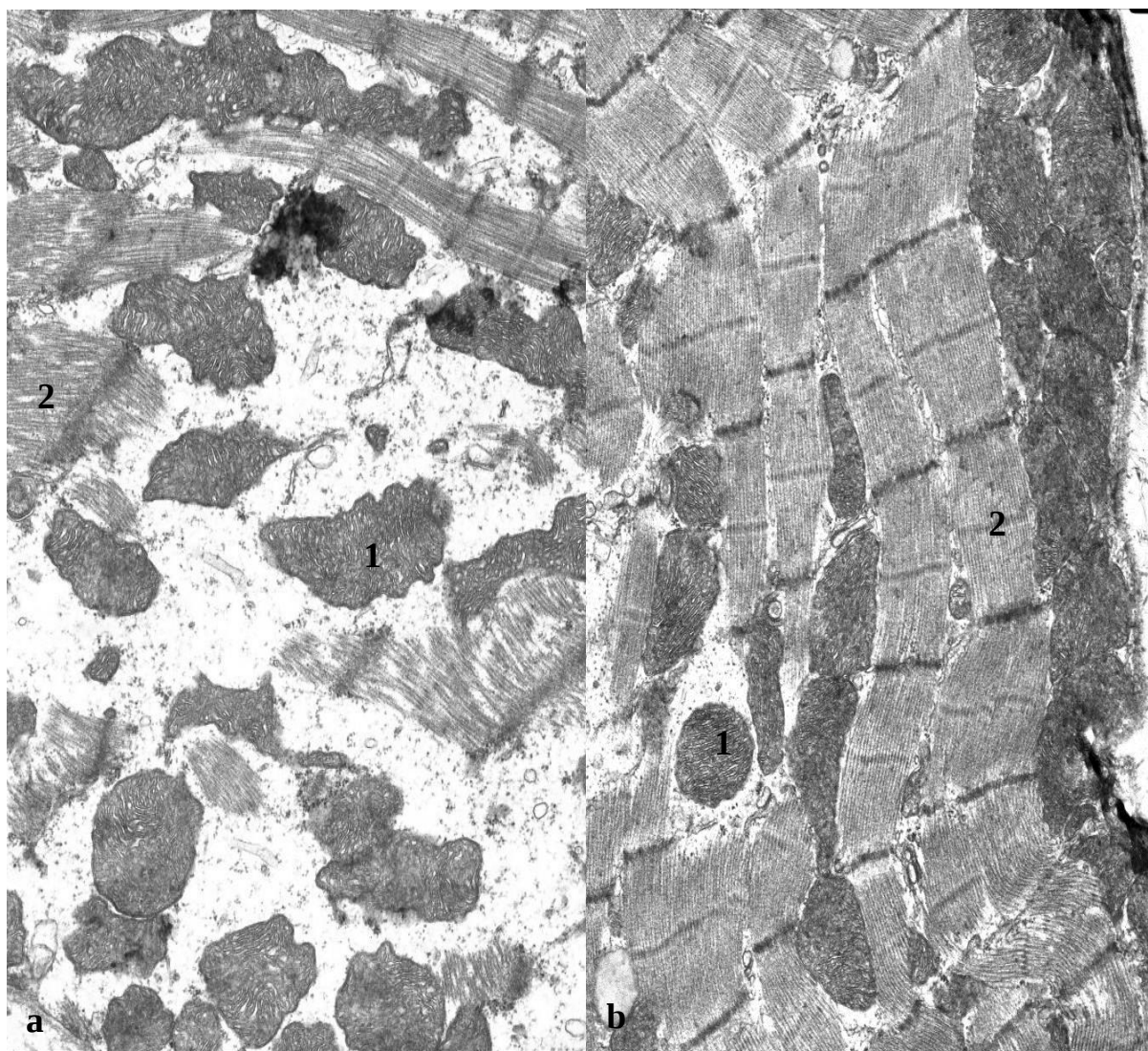


Рис. 6.7 (a,b. Ультраструктура кардіоміоцитів лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією. Збільшення об'ємної та кількісної щільності скоротливих міофіламентів (2) та мітохондрій (1), відновлення ультраструктури мітохондрій кардіоміоцитів у двох досліджуваних групах: *a* – контрольні щури з АГ; *b* – щури з АГ, ліковані індапамідом. Електронограма: *a* – X 15 000; *b* – X 15 000.

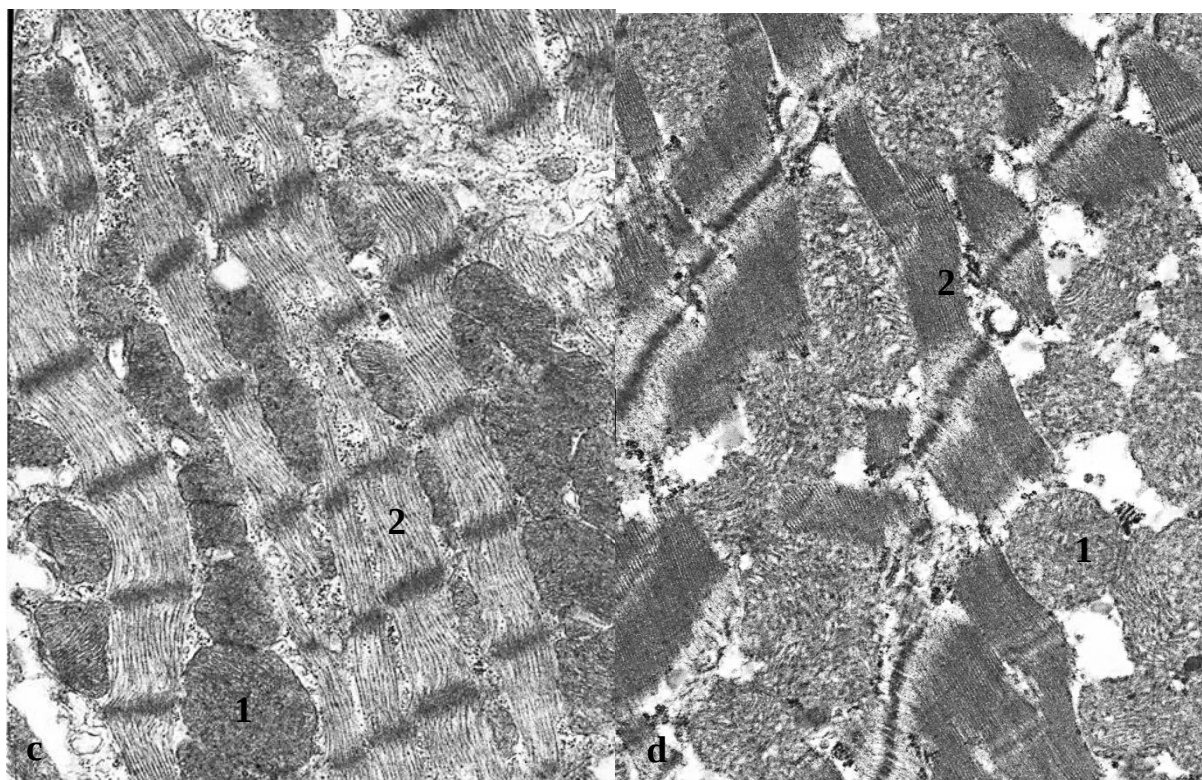


Рис. 6.7 (c,d). Ультраструктура кардіоміоцитів лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією

У всіх піддослідних групах відзначались каналці гігантських розмірів, які не зазнавали змін у щурів з АГ до і після лікування.

Збільшення об'ємної та кількісної щільності скоротливих міофіламентів (2) та мітохондрій (1), відновлення ультраструктури мітохондрій кардіоміоцитів у двох досліджуваних групах: *c* – щурі з АГ, ліковані елаговою кислотою; *d* – щури з АГ при сумісному застосуванні препаратів. Електронограма: *c* – X 18000; *d* – X 22000.

Відновлення вмісту міофібрил в кардіоміоцитах правого передсердя при застосування індапаміду не відбувалось. Показники залишались на рівні щурів з АГ (табл. 6.6).

Середня довжина саркомера кардіоміоцита правого передсердя була збільшена у порівнянні з показниками нормотензивних щурів, що може свідчити про розслаблення міофібрил на відміну від міоцитів лівого шлуночка, де домінує перескорочення (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Морфометричні показники кардіоміоцитів міокарда правого передсердя щурів з артеріальною гіпертензією та при застосуванні індапаміду, ангіоліну, елгацину, індапаміду з ангіоліном та індапаміду з елгацином.

	Об'ємна щільність МФ, %	Довжина саркомера, мкм	Мітохондрії			МТ/МФ
			Об'ємна щільність %	Кількісна щільність, $10^{-2}/\text{мкм}^2$	Площа 10^{-2}мкм^2	
К	33,88±0,44	0,92±0,003	21,70±0,3 7	79,59±1,43	28,60±0,43	0,82±0,02
АГ	29,62±0,93 *	1,08±0,003 *	20,09±0,9 1	117,7±4,72 *	17,99±0,19 *	0,76±0,03 *
Індапамід	29,85±0,85 *,**	1,04±0,006 *,**	20,03±1,2 1	89,16±3,20 **	20,50±0,5 *,**	0,75±0,02 *,**
Ангіолін	30,9±0,62*, **	1,01±0,006 *,**	22,31±1,2 0	103,90±2,5 6**	21,32±0,22 *,**	0,78±0,02 *,**
Елгацин	32,61±0,48 *,**	0,99±0,005 *,**	22,61±0,5 1	85,09±2,43 **	25,82±0,31 *,**	0,71±0,02
Індапамід та Ангіолін	31,01±0,44 *,**	1,01±0,005 *,**	20,32±0,3 1	95,28±4,02 **	21,22±0,35 *,**	0,77±0,02
Індапамід та Елгацин	30,12±0,6* *	0,97±0,005 **	21,65±0,3 1	81,44±1,51 **	26,35±0,26 **	0,72±0,01

* статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P<0,05$).

** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ ($P<0,05$).

У щурів з АГ при застосуванні індапаміду, ангіоліну, елгацину спостерігалась тенденція до зменшення перерозтягнення міофібрил за рахунок меншої довжини саркомерів. У щурів з АГ рідко зустрічались органели зі значними змінами своєї структури; основна маса мітохондрій мала збережені зовнішні та внутрішні мембрани крист. Достовірно змінювалась кількісна щільність та площа зрізу мітохондрій (табл. 6.6): площа зрізу мітохондрій у щурів з АГ зменшувалась на

37% з $28,60 \pm 0,43 \cdot 10^{-2} \text{ мкм}^2$ у нормотензивних щурів до $17,99 \pm 0,19 \cdot 10^{-2} \text{ мкм}^2$ при АГ. Кількісна щільність мітохондрій збільшувалась на 47,9% з $79,59 \pm 1,43 \cdot 10^{-2} \text{ мкм}^2$ у нормотензивних щурів до $117,7 \pm 4,72 \cdot 10^{-2} \text{ мкм}^2$ при АГ ($P < 0,05$).

Енергетичний апарат міокарда у вигляді мітохондрій після застосування досліджуваних препаратів зазнавав якісних змін. Сумісне застосування індапаміду з елгацином у щурів з АГ нормалізувало показники, що характеризують площу зрізу мітохондрій. Зменшувало кількісну щільність кількісної щільності мітохондрій на 30,9% у порівнянні з показниками у контролі. Комбінація індапамід та ангіолін впливала на морфометричні показники мітохондрій в меншій мірі: кількісна щільність зменшувалась на 19.1%, а площа зрізу на 18% у порівнянні з АГ у контролі.

При дослідженні ультраструктура правого передсердя на себе звернули увагу гранули передсердного натрійуретичного пептиду (ПНУП). Збільшення розміру правого передсердя відбувається на фоні зменшення кількості ПНУП. Можливо патологічне розтягнення міофібрил впливає на регуляцію кількості пептиду.

У щурів з АГ встановлено статистично достовірне зменшення кількості гранул ПНУП $8,2 \pm 1,1$ од. при АГ проти $30,1 \pm 2,3$ од. у нормотензивних щурів. Індапамід та досліджувані метаболічні препарати а також їх комбінації достовірно підвищували кількість гранул ПНУП в середньому на 190% (табл. 6.7). У міокарді щурів з АГ на відміну від нормотензивних тварин відмічалось збільшення набряку структурних компонентах міокарда. Як в кардіоміоцитах так і в ендотеліальних клітинах гемомікросудин встановлені суттєві зміни порівняно з контролем. Повсюди відмічались зміни розміру та електронної щільності мітохондрій з лізисом мембран. Перескорочення та дезінтеграція міофібрил в кардіоміоцитах щурів з АГ мали масовий характер. Сумісне застосування індапаміду з елгацином у гіпертензивних тварин дозволило суттєво вплинути на скоротливу та енергетичну функцію міокарда, як у лівому шлуночку, так і в правому передсерді. Відбувалось збільшення скоротливих міофібрил, відновлення саркомерів, зменшення набряку цитоплазми та збільшення новоутворених секреторних гранул в ПП.

Таблиця 6.7

Кількісні показники передсердних гранул в кардіоміоцитах правого передсердя щурів контрольної групи (К), щурів з АГ та щурів з АГ, які отримували індапамід, ангіолін, елгацин та сумісного застосування

	Число гранул у стандартном у фрагменті	Співвідношення гранул у %		Середня площа гранул, 10^{-2} мкм ²	
		I, II типи	III тип	I, II типи	III тип
Контроль	30,1±2,3	61,2±1,5	39,7±2,1	3,41±0,01	2,42±0,02
АГ	8,2±1,1*	32,3±2,2*	68,4±2,1*	2,45±0,03*	2,70±0,01*
Індапамід	22,0±3,2**	48,2±2,6*,* *	52,7±3,6*,* *	3,43±0,03**	2,49±0,02**
Ангіолін	23,2±2,2**	60,3±2,1**	40,9±2,2**	3,14±0,02,**	2,33±0,02*,**
Елгацин	25,1±2,9**	61,1 ± 2,3**	39,9 ± 2,4**	3,42 ± 0,02, **	2,24 ± 0,02 ***
Індапамід та Ангіолін	23,8±2,7**	55,3±2,2**	44,6±2,5**	3,22±0,02,**	2,37±0,02*,**
Індапамід та Елгацин	21,3±3,8*,**	45,8±1,9*,* *	55,5±2,3*,* *	4,36±0,03*,**	2,59±0,02*,**

* статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P<0,05$).

** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ ($P<0,05$).

У міокарді щурів з артеріальною гіпертензією була порушеною клітинна енергопродукція (табл. 6.8). Концентрація лактату була приблизно однаковою у нормотензивних тварин і щурів АГ, але кількість АТФ при АГ знижувалась на 41% ($P<0,05$). Індапамід у гіпертензивних щурів знижував концентрацію лактату на 44,8% і дещо підвищував вміст АТФ у міокарді порівняно з показниками щурів з АГ у контролі. Сумісне застосування індапаміду та елгацину підвищувало кількість лактату на 56% та АТФ на 52%. Зниження рівня лактату, який може використовуватися як адекватний енергетичний субстрат в умовах дефіциту АТФ, можна розцінювати як прояв вторинної мітохондріальної дисфункції.

Таблиця 6.8.

Вплив індапаміду, елгацину та їх комбінації на стан енергетичного метаболізму в мітохондріальної фракції кардіоміоцитів щурів з АГ (мкмоль / г тканини)

№	Група	Лактат	АТФ	АДФ	АМФ
1	К	4,076±0,177	2,369±0,118	0,550±0,016	0,207±0,020
2	АГ	3,945±0,121	1,401±0,058 ¹	0,802±0,046 ¹	0,271±0,016 ¹
3	Індапамід	2,281±0,188 ^{1,2}	1,840±0,116 ^{1,2}	0,745±0,036 ¹	0,208±0,023 ²
4	Елгацин	3,452±0,335 ^{1,3}	1,950±0,135 ^{1,2}	0,714±0,043 ^{1,2}	0,221±0,020 ^{1,2}
5	Індапамід та Елгацин	3,559±0,240 ^{1,3}	2,802±0,160 ^{2,3,4}	0,780±0,034 ¹	0,183±0,021 ²

1 - достовірно до групи 1 (P <0,05); 2 - достовірно до групи 2 (P <0,05); 3 - достовірно до групи 3 (P <0,05); 4 -достовірно до групи 4 (P <0,05).

Показники, що відображають ступінь заповнення високоенергетичними зв'язками системи АТФ-АДФ-АМФ, вказують на розвиток енергетичного дефіциту (табл. 6.9)

Показник енергетичного потенціалу (ЕП), що свідчить про зміни в активності дихального ланцюга мітохондрій, та індекс фосфорилування (ІФ), що характеризує співвідношення між АТФ і пулом АДФ-АМФ, були статистично значимо знижені в групах АГ і АГ + індапамід у порівнянні з показниками нормотензивних щурів. На фоні комбінованої фармакотерапії рівень АТФ відновлювався до контрольних значень. Показник термодинамічного контролю дихання (ТДК), який відображає залежність активності дихального ланцюга мітохондрій від інтенсивності фосфорилування, був достовірно вищим у всіх дослідних групах з АГ. Таким чином, комбіноване застосування елгацину з індапамідом істотно впливало на енергетичний метаболізм у щурів з артеріальною гіпертензією, нормалізувало активність фосфорилування та обміну лактату.

Таблиця 6.9

Вплив індапаміду, елгацину та їх комбінації на стан енергетичного метаболізму в мітохондріальній фракції кардіоміоцитів щурів з АГ (мкмоль / г тканини)

№	Група	ЕЗ	ЕП	ІФ	ТДК
1	К	3,569±0,122	4,305±0,408	4,509±0,129	2,657±0,254
2	АГ	2,760±0,061 ¹	1,749±0,135 ¹	2,021±0,102 ¹	2,958±0,160
3	Індапамід	3,001±0,210 ¹	2,469±0,118 ^{1,2}	2,677±0,122 ^{1,2}	3,581±0,221 ^{1,2}
4	Елгацин	3,113±0,231 ²	2,742±0,207 ^{1,2}	2,959±0,087 ^{1,2}	3,230±0,211 ¹
5	Індапамід та Елгацин	3,904±0,108 ^{2,3,4}	3,592±0,305 ^{2,3,4}	3,774±0,128 ^{1,2,3,4}	4,262±0,168 ^{1,2,3}

1 -достовірно до групи 1 (P <0,05); 2 -достовірно до групи 2 (P <0,05); 3 -достовірно до групи 3 (P <0,05); 4 -достовірно до групи 4 (P <0,05).

Вважається, що окислювальна модифікація білків (ОМБ) є одним з ранніх внутрішньоклітинних індикаторів пошкодження функціональних макромолекул кардіоміоцитів. Дисфункція мітохондрій, як правило, супроводжується інтенсивною генерацією активних форм кисню (АФК), що веде до пошкодження білків і ліпідів, як самих мітохондрій, так і інших клітинних компонентів. Аналізуючи експериментальні дані, слід зазначити, що в групі АГ істотно підвищувався прооксидантний потенціал мітохондрій міокарда (табл. 6.10).

Зміст продуктів спонтанної окисної модифікації мітохондріальних білків (АФГ і КФГ) був достовірно вищим в групах щурів з АГ і при монотерапії. Підвищення маркерів метал-каталізуючої ОМБ свідчить про виснаження антиоксидантних резервів в мітохондріях. У групі з комбінацією індапаміду й елгацину встановлено часткове або повне інгібування спонтанної і стимульованої ОМБ.

Таблиця 6.10

Вплив індапаміду, елгацина та їх комбінації на ступінь окислювального пошкодження білків в мітохондріальній фракції кардіоміоцитів щурів з АГ (о.о.щ / г білка)

№	Група	Спонтанна ОМБ		Стимульована ОМБ	
		АФГ	КФГ	АФГ	КФГ
1	К	6,863±0,401	5,511±0,533	10,266±0,847	6,288±0,588
2	АГ	23,916±3,130 ¹	18,721±2,863 ¹	30,838±3,949 ¹	17,793±1,569 ¹
3	Індапамід	12,541±0,976 ^{1,2}	9,325±0,833 ^{1,2}	18,965±1,037 ^{1,2}	10,332±1,148 ^{1,2}
4	Елгацин	15,225±1,495 ^{1,2}	10,045±0,457 ^{1,2}	20,510±2,125 ^{1,2}	10,693±0,377 ^{1,2}
5	Індапамід та Елгацин	9,133±0,322 ^{1,2,4}	6,864±0,424 ^{2,3,4}	14,212±0,948 ^{1,2,3,4}	7,722±0,941 ²

Примітка: 1 -достовірно до групи 1 (P <0,05); 2 -достовірно до групи 2 (P <0,05); 3 - достовірно до групи 3 (P <0,05); 4 -достовірно до групи 4 (P <0,05).

Як відомо, проміжні метаболіти системи оксидантного стресу ініціюють каскад метаболічних порушень, зокрема, модулюють відкриття гігантських мітохондріальних пор (МП) [258]. У проведеному дослідженні встановлено збільшення швидкості спонтанного відкриття МП та набухання мітохондрій головного мозку у щурів з АГ в 2,1 раза, що свідчить про їх пошкодженість (табл. 6.11).

Однією з причин відкриття МП вважають кальцієву перевантаженість внаслідок надлишкового надходження в мітохондрії цитозольного кальцію. У щурів з АГ ймовірно існують генетично детерміновані особливості клітинних мембран мітохондрій, що призводить до порушення кальцієвого транспорту. При цьому досліджувані препарати достовірно зниували рівень відкриття МП в середньому на 40%, що свідчить про мембранопротекторний ефект препаратів.

У щурів з артеріальною гіпертензією при достовірному збільшенні артеріального тиску встановлено метаболічні порушення міокарда, що є системним патологічним станом. До нього залучаються структурні зміни апарату

мітохондріальних пор, дефіцит макроергічних субстратів при роз'єднанні окисного фосфорилування і, як наслідок, прогресуюче утворення активних радикалів.

Таблиця 6.11

Вплив індапаміду, елгацину та їх комбінації на ступінь відкриття мітохондріальної пори в ізольованих мітохондріях тканини головного мозку та міокарда щурів з АГ (о.о.щ / г білка)

№	Група	ΔE мозку	ΔE міокарду
1	К	$0,028 \pm 0,001$	$0,018 \pm 0,001$
2	АГ	$0,061 \pm 0,004$ ²	$0,163 \pm 0,011$
3	Індапамід	$0,038 \pm 0,001$ ^{1,2}	$0,110 \pm 0,006$
4	Елгацин	$0,032 \pm 0,002$ ^{1,2}	$0,106 \pm 0,006$
5	Індапамід та Елгацин	$0,040 \pm 0,002$ ^{1,2,4}	$0,117 \pm 0,009$

Примітка: ΔE – зміна оптичної щільності суспензії мітохондрій після впливу цитотоксичних агентів; 1 –достовірно до групи 1 ($P < 0,05$); 2 –достовірно до групи 2 ($P < 0,05$); 3 –достовірно до групи 3 ($P < 0,05$); 4 –достовірно до групи 4 ($P < 0,05$).

Заключення. Індапамід, як при монотерапії так і в комбінації з метаболічними засобами статистично достовірно не впливав на підвищений артеріальний тиск у щурів з АГ. Збільшена кількість гемолізованих еритроцитів щурів з АГ під впливом індапаміду, ангіоліну, елгацину а також при комбінованому їх застосуванні статистично достовірно зменшувалась.

Індапамід у щурів з АГ не впливав на підвищений рівень арахідонової кислоти. Сумісне застосування індапаміду та ангіоліну зменшувало вміст арахідонової кислоти на 20,7% у порівнянні з вмістом її до лікування та на 16% у порівнянні з групою щурів лікуваних лише індапамідом. Застосування індапаміду зменшувало показники перескорочення міофібрил та площу зрізу мітохондрій міокарда лівого шлуночка щурів, але статистично достовірно не впливало на кількісну щільність мітохондрій. Сумісне застосування індапаміду та ангіоліну відновлювало в кардіоміоцитах зруйновані міофібрили, у 2 рази збільшувало

кількість заповнених на 45-60% міофібрилами кардіоміоцитів. Комбінація індапамід та ангіолін у порівнянні з монотерапією індапамідом статистично достовірно відновлювала кількісну щільність мітохондрій кардіоміоцитів у щурів з АГ. Індапамід у щурів з АГ статистично достовірно не впливав на групи маленьких та середніх за розміром каналців саркоплазматичної сітки, але в комбінації з елгацином відбувалась нормалізація каналців.

Зменшена кількість ПНУП у щурів з АГ збільшувалась в 1,5 раза при застосуванні індапаміду, але за рахунок гранул III типу. Індапамід в поєднанні з ангіоліном збільшував кількість грану I та II типу на 23,9% більше, ніж гранул III типу.

Індапамід у гіпертензивних щурів знижував концентрацію лактату на 44,8% у порівнянні з показниками нормотензивних щурів та на 42,6% у порівнянні з показниками щурів з АГ. Сумісне застосування індапаміду та елгацину підвищувало кількість лактату на 56%, АТФ на 52% ($P < 0,05$).

Енергетичний потенціал та індекс фосфорилювання у щурів з АГ і лікованих індапамідом були статистично нижчі в порівнянні з показниками нормотензивних щурів. Індапамід та елгацин при комбінованій фармакотерапії підвищували рівень АТФ до контрольних значень. Показник термодинамічного контролю дихання був достовірно вищим у всіх дослідних групах з АГ.

Таким чином, комбіноване застосування елгацину з індапамідом істотно впливало на енергетичний метаболізм у щурів з артеріальною гіпертензією, нормалізувало активність фосфорилювання та кількість АТФ, який збільшувався на 31,3% при застосуванні індапаміду і на 100% в комбінації з елгацином. Індапамід знижував в міокарді вміст маркерів окисної модифікації мітохондріальних білків кетонфенілгідразонів на 50%, альдегідфенілгідразонів на 47%, зменшував ступінь відкриття мітохондріальної пори в ізольованих мітохондріях тканини головного мозку щурів з артеріальною гіпертензією на 38% такі ж показники залишаються при комбінації з елгацином. В основі цього можуть лежати нормалізація конформації актинових та міозинових філаментів, відновлення рівня продукції АТФ.

РОЗДІЛ 7.

ВПЛИВ СТРУКТУРИ МОЛЕКУЛ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ ЗАСОБІВ НА ФАРМАКОДИНАМІЧНІ ЕФЕКТИ (КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГІЧІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Небіволол (1-(6-fluorochroman-2-yl)-{[2-(6-fluorochroman-2-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}ethanol) – синтетичний антигіпертензивний препарат, що відноситься до групи бета-адреноблокаторів. За хімічною структурою є рацематом, який складається з двох енантіомерів: SRRR-небівололу (D-небівололу) та RSSS-небівололу (L-небівололу).

Структурна формула та нумерація атомів енантіомерів небіволулу наведена на рис. 7.1, оптимізовані довжини всіх зв'язків на рис. 7.2.

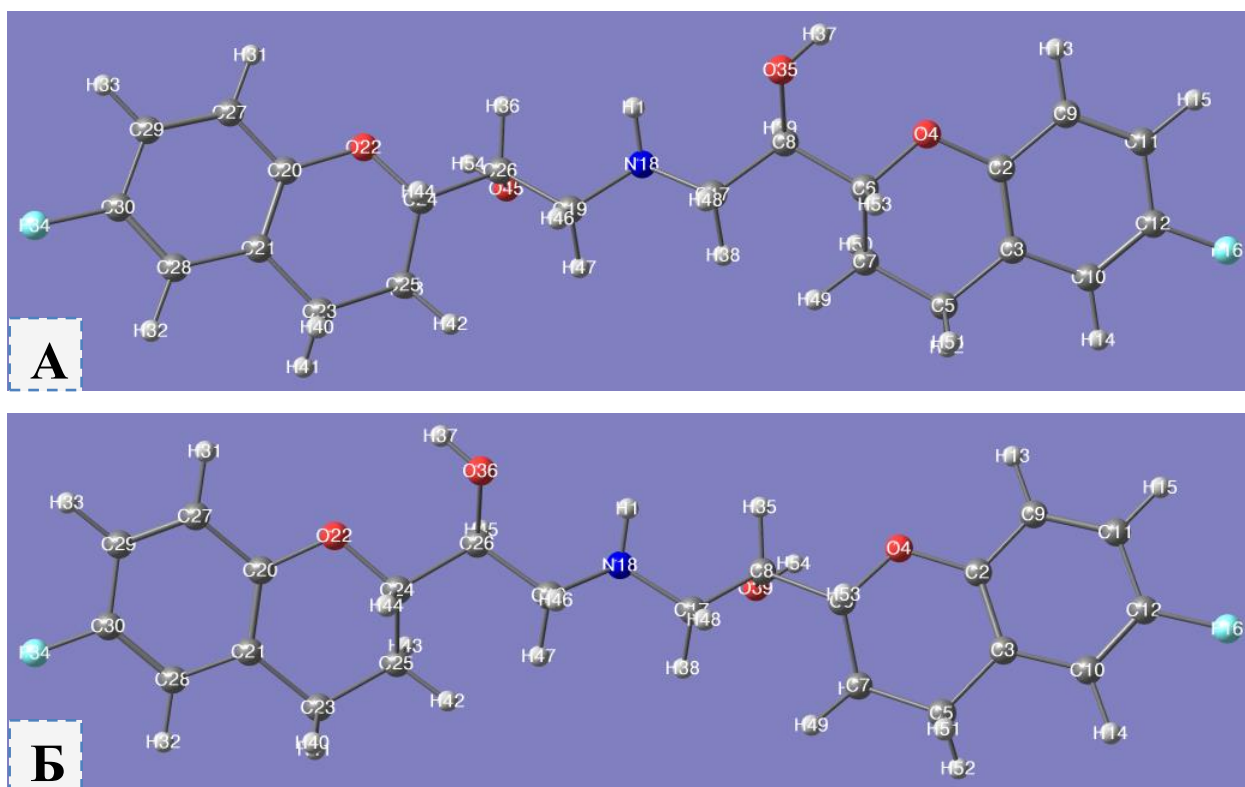


Рис 7.1. Нумерація атомів енантіомерів небіволулу

А-D-небіволол, Б - L-небіволол

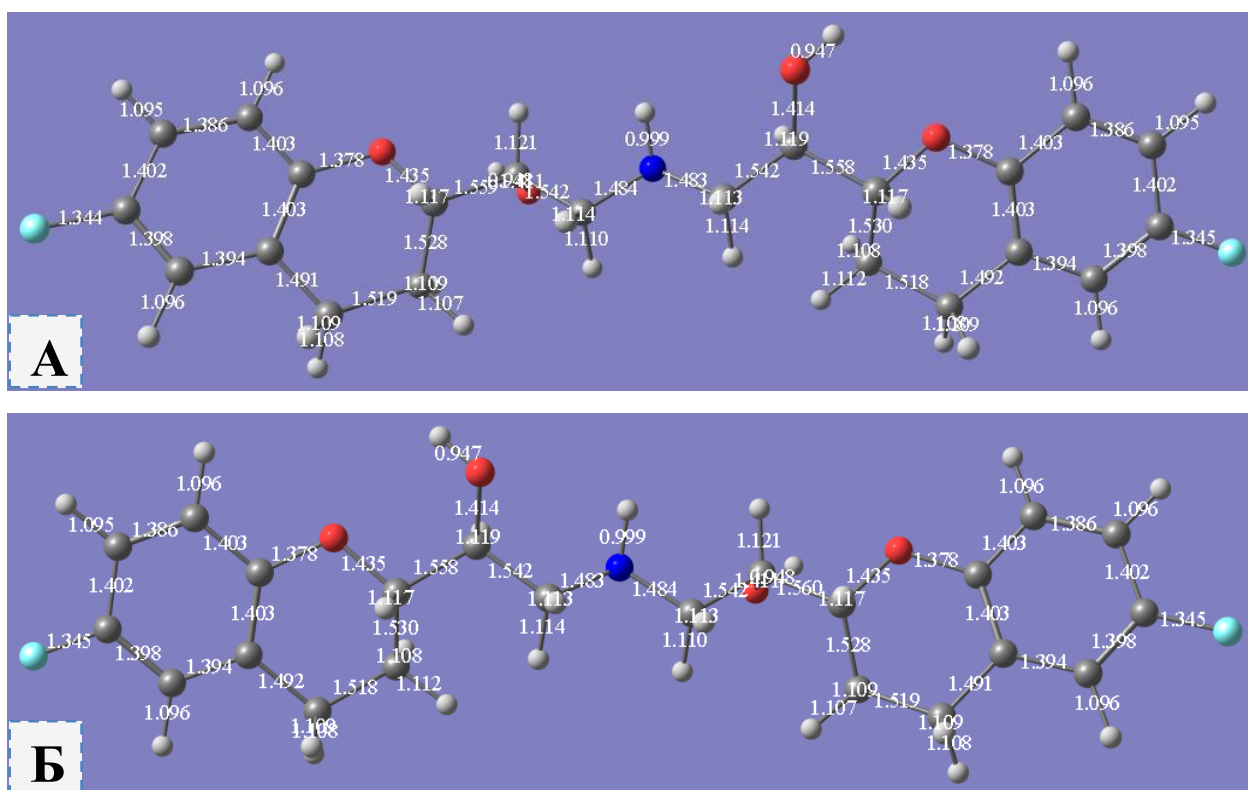


Рис. 7.2. Оптимізовані довжини зв'язків у молекулах енантіомерів небівололу
А - D-небіволол, Б - L-небіволол

Молекула небівололу поліфункціональна за своєю хімічною структурою, містить іміногрупу, яка необхідна для зв'язування з бета-рецептором, гідроксильні групи, атоми фтору і гетероатоми кисню у складі хроманових кілець [57]. Оскільки міжмолекулярні взаємодії у водному розчині мають переважно електростатичну природу, важливими характеристиками молекули у розчині є заряди на атомах (табл. 7.1) та електростатичний потенціал (рис. 7.3).

Таблиця 7.1

Заряди на атомах у молекулах енантіомерів небівололу

D-небіволол		L-небіволол	
Атом	Заряд, ат. од.	Атом	Заряд, ат. од.
1	2	3	4
H1	0.270277	H1	0.270296
C2	0.310436	C2	0.308142
C3	0.089192	C3	0.091443
O4	-0.581671	O4	-0.580623
C5	-0.252355	C5	-0.253545
C 6	0.164939	C 6	0.146304
C7	-0.222951	C7	-0.208084
C8	0.128622	C8	0.126224
C9	-0.155559	C9	-0.155361
C10	-0.214509	C10	-0.215383
C11	-0.169952	C11	-0.170079
C12	0.327169	C12	0.326894
H13	0.128649	H13	0.128310
H14	0.129574	H14	0.129277
H15	0.129711	H15	0.129441
F16	-0.310505	F16	-0.310735
C17	-0.024708	C17	-0.018100
N18	-0.579358	N18	-0.579167
C19	-0.018506	C19	-0.025019
C20	0.308113	C20	0.310617
C21	0.091247	C21	0.089365
O22	-0.580796	O22	-0.581725
C23	-0.253441	C23	-0.252241
C24	0.146536	C24	0.165095

Продовження таблиці 7.1

1	2	3	4
C25	-0.208062	C25	-0.223153
C26	0.126334	C26	0.129231
C27	-0.155249	C27	-0.155700
C28	-0.215167	C28	-0.214769
C29	-0.170155	C29	-0.169857
C30	0.326895	C30	0.327143
H31	0.128285	H31	0.128656
H32	0.129226	H32	0.129670
H33	0.129412	H33	0.129708
F34	-0.310657	F34	-0.310545
O35	-0.586440	H35	0.106870
H36	0.106957	O36	-0.586647
H37	0.345939	H37	0.345797
H38	0.106670	H38	0.113372
H39	0.105764	O39	-0.574488
H40	0.130626	H40	0.132248
H41	0.123857	H41	0.124054
H42	0.117881	H42	0.121758
H43	0.117827	H43	0.121251
H44	0.116356	H44	0.115211
O45	-0.574461	H45	0.105473
H46	0.085774	H46	0.090302
H47	0.113533	H47	0.106581
H48	0.090229	H48	0.085748
H49	0.121723	H49	0.118035
H50	0.121201	H50	0.117882
H51	0.132246	H51	0.130715

Продовження таблиці 7.1

1	2	3	4
H52	0.124412	H52	0.123719
H53	0.115049	H53	0.116598
H54	0.343842	H54	0.343791

Заряди на атомах кисню в молекулах енантіомерів небівололу типові – великі від’ємні (від -0.574461 до -0.586647 ат. од). Атом азоту іміногрупи також має значний надлишок електронної густини (-0.579358 та -0.579167 ат. од. заряду для d- та l-небівололу відповідно). Значний негативний заряд несуть також атоми фтору (-0.310505, -0.310657 ат. од. у d- небівололі та -0.310545, -0.310735 ат. од. у l-небівололі). Заряди на атомах вуглецю залежать від електронегативності сусідніх атомів. Так, атоми вуглецю біля атомів фтору та гетероатомів кисню мають позитивний заряд (до 0.327169 та 0.327143 ат. од. у d- та l-небівололі, відповідно), а атоми вуглецю, що знаходяться в неполярному оточенні (у складі хроманових кілець) несуть надлишки електронної густини (до -0.253441 та -0.253545 ат. од. у d- та l-небівололі відповідно).

Найбільш негативно заряджені атоми молекул енантіомерів небівололу реагують з електроноакцепторними угрупованнями інших молекул, які впливають на вазодилатуючі властивості. L-енантіомери також реалізуються за рахунок взаємодії атомів кисню з гуанідиною групою l-аргініну під впливом NO-синтетази (NOS) з утворенням NO.

Атоми з дефіцитом електронної густини, навпаки, будуть взаємодіяти з електронодонорами. Атоми водню утворюють водневі зв’язки з киснем, азотом та іншими електронегативними атомами. Розподіл електростатичного потенціалу молекул енантіомерів небівололу представлений на (рис. 7. 3)

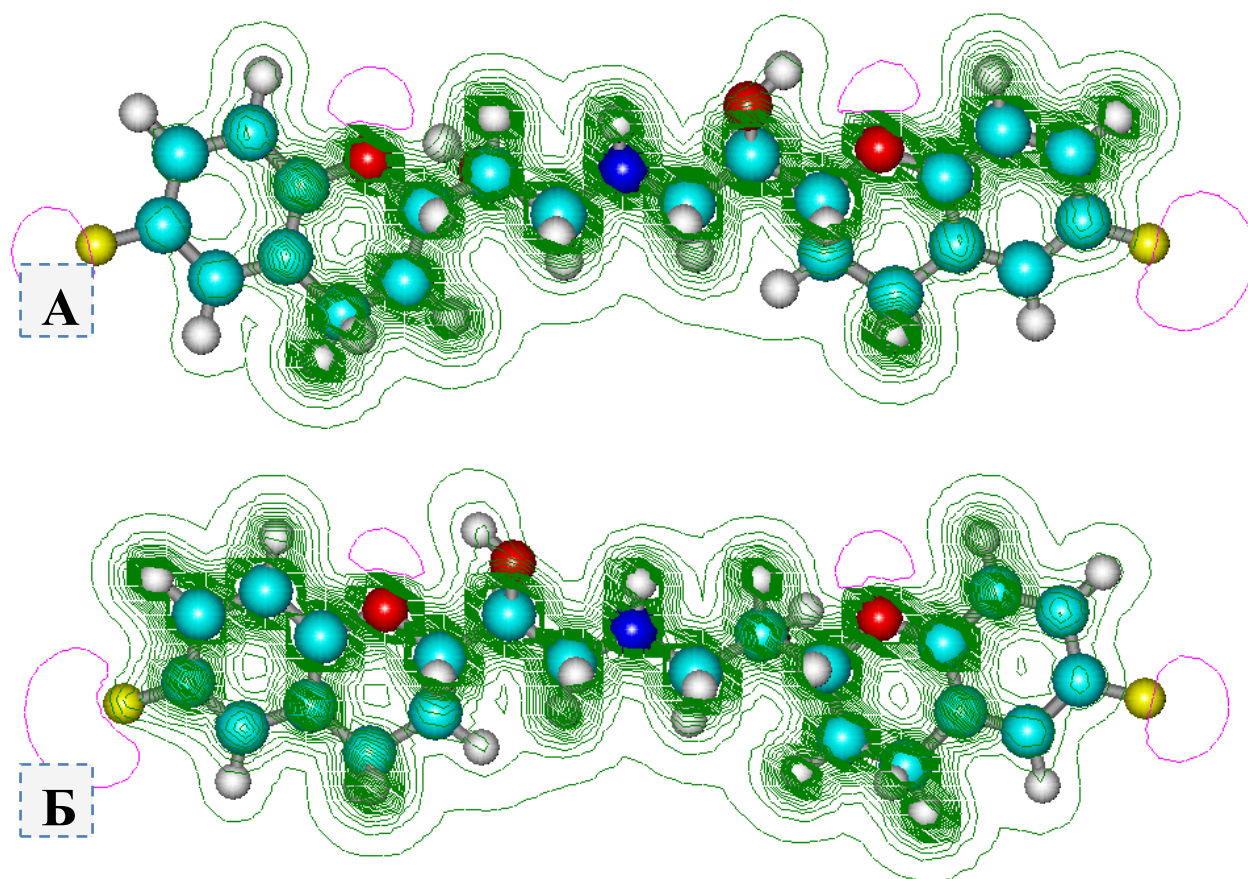


Рис. 7.3. Розподіл електростатичного потенціалу молекул енантіомерів небівололу. А-D-небіволол, Б - L-небіволол

Дипольний момент молекул енантіомерів небівололу (рис. 7.4) складає 1.4202 D (d-небіволол) та 1.4713 D (l-небіволол), що свідчить про їх невисоку полярність.

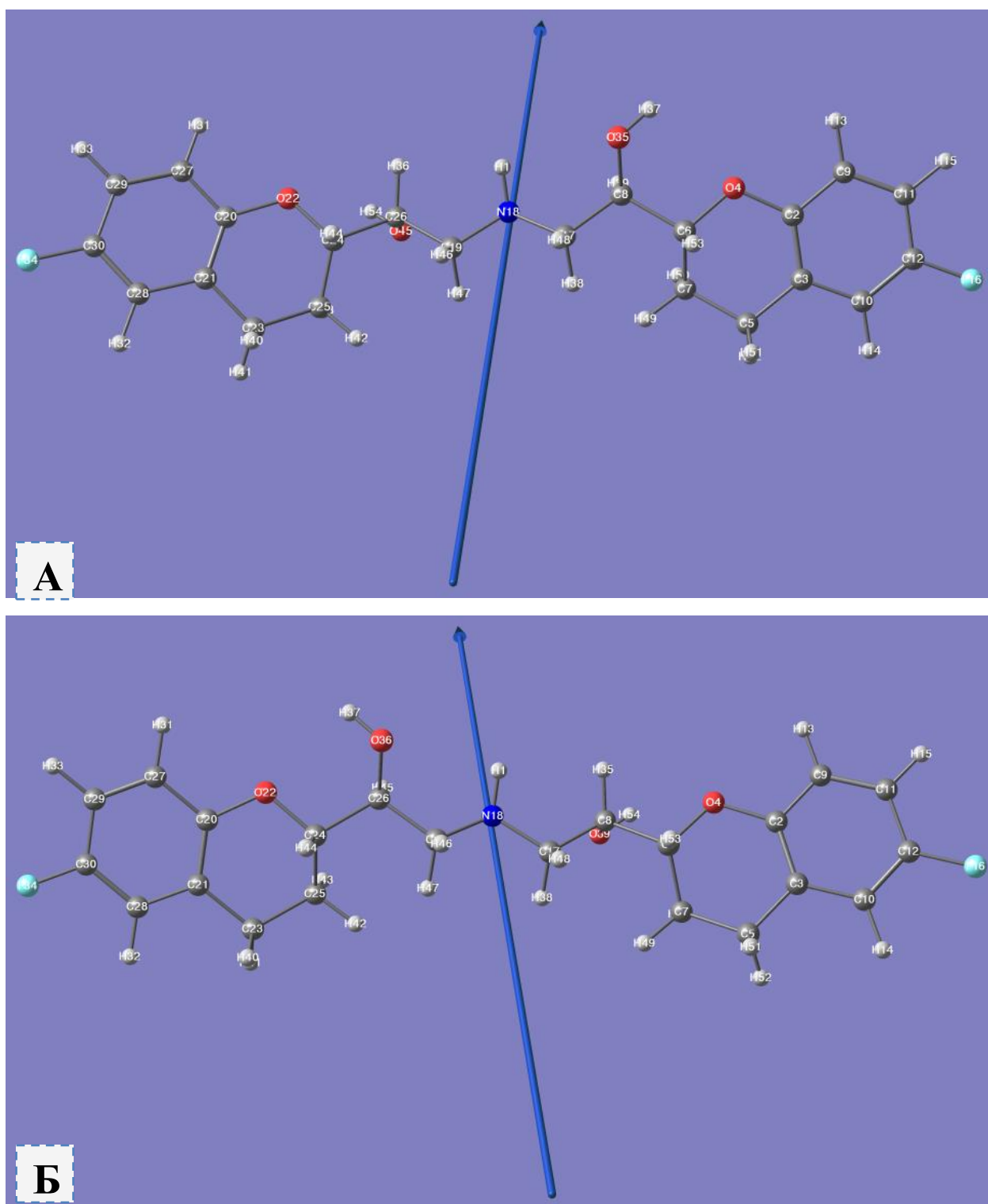


Рис. 7.4. Напряг дипольного моменту молекул енантіомерів небіволулу
А-D-небіволулу, Б - L-небіволулу

Енергетичні властивості небіволулу наведені в таблиці 7.2.

Таблиця 7.2

Загальні енергетичні характеристики молекул енантіомерів небівололу

Показники, розмірність	D-небіволол	L-небіволол
Вільна енергія у водному розчині, а.о.е.	-1408.728646	-1408.728551
Енергія сольватації у водному розчині, ккал/моль	-22.45	-22.44
ВЗМО, еВ	-6.59652	-6.60033
НВМО, еВ	-0.25822	-0.25632
Абсолютна жорсткість (η), еВ	3.16915	3,17201
Дипольний момент по осі X, дебай	-0.1691	0.1848
Дипольний момент по осі Y, дебай	1.0752	1.1122
Дипольний момент по осі Z, дебай	-0.9123	-0.9453
Дипольний момент сумарний, дебай	1.4202	1.4713

Енергія сольватації молекул енантіомерів небівололу свідчить про те, що незважаючи на ліпофільність молекул, їх функціональні групи надають йому гідрофільних властивостей. Якщо ліпофільні властивості допомагають краще проникати крізь клітинні мембрани і гематоенцефалічний бар'єр, то гідрофільні властивості – впливають на фармакінетику препарату. Збалансований кліренс амфогіфільних β -адреноблокаторів обумовлює їх більшу безпечність для хворих на гіпертонічну хворобу з супутніми порушеннями функції печінки і нирок.

За значеннями енергій ВЗМО та НВМО розрахована абсолютна жорсткість молекули небівололу, яка складає 3,17 еВ. В організмі молекула цього медикаменту буде реагувати з іншими м'якими реагентами – лужними (лізин, аргінін і гістидин) та ароматичними (фенілаланін, тирозин) амінокислотами.

Периндоприл ([2S-[1R*(R*)], 2альфа, 3а бета, 7а бета]]-1-[2-[[1-(Етоксикарбонил)бутил]аміно]-1-оксопропил]-октагідро-1Н-індол-2-карбонова кислота) - інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту.

Структурна формула та нумерація атомів молекули периндоприлу наведена на рис. 7.5, оптимізовані довжини всіх зв'язків на (рис. 7.6.)

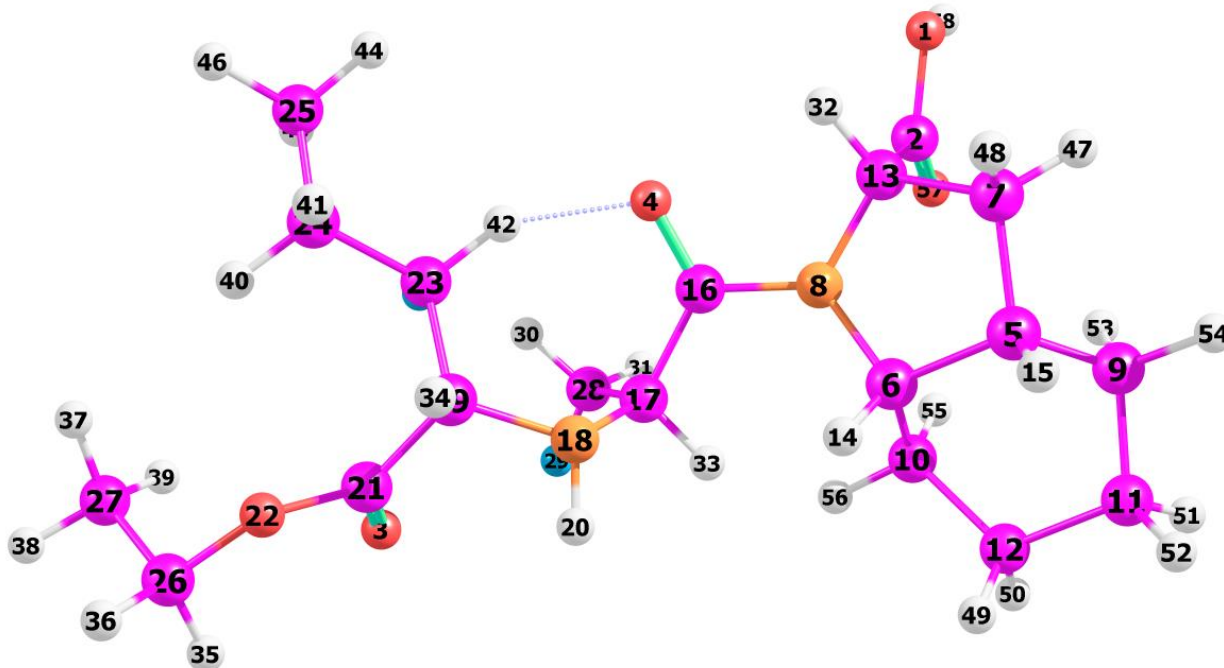


Рис 7.5. Нумерація атомів молекули периндоприлу

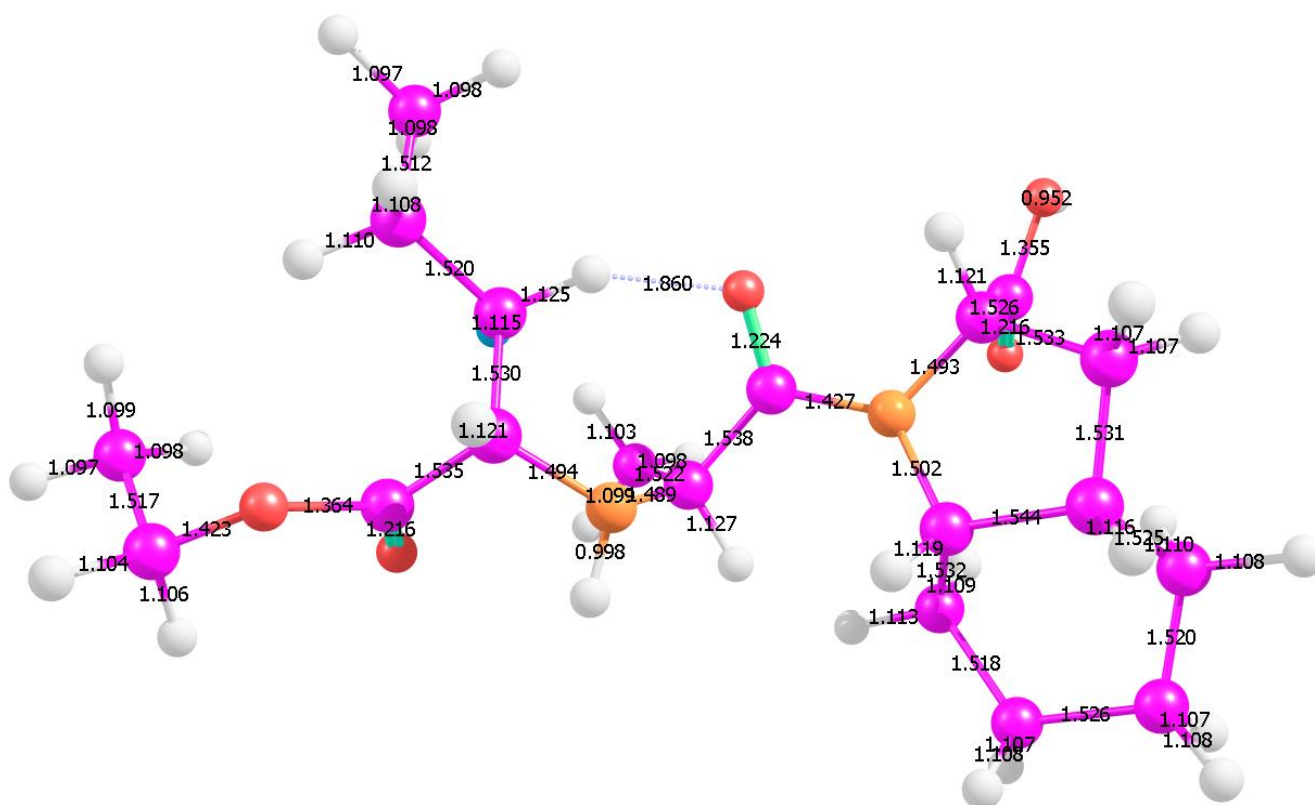


Рис. 7.6. Оптимізовані довжини зв'язків у молекулі периндоприлу

Молекула периндоприлу поліфункціональна за своєю хімічною структурою, містить гетероцикл індолу з карбоксильною групою, карбонільні і вуглеводневі групи, а також етокси- й аміногрупи. Функціональні групи молекули різноманітні, тому вона може взаємодіяти як з полярними, так і неполярними фрагментами біолігандів в організмі людини.

Важливими характеристиками молекули у розчині є заряди на атомах (табл. 7.3) та електростатичний потенціал (рис. 7.7), оскільки міжмолекулярні взаємодії у цьому випадку мають переважно електростатичну природу [81].

Таблиця 7.3

Заряди на атомах в молекулі периндоприлу

Атом	Заряд, ат. од.	Атом	Заряд, ат.од.
1	2	3	4
O1	-0.506540	H30	0.119539
C2	0.595798	H31	0.104396
O3	-0.515906	H32	0.163732

Продовження таблиці 7.3

1	2	3	4
O4	-0.538930	H33	0.112923
C5	-0.089345	H34	0.132987
C6	0.070418	H35	0.125906
C 7	-0.229357	H36	0.125281
N8	-0.481077	H37	0.125188
C9	-0.189976	H38	0.120780
C10	-0.183628	H39	0.126362
C11	-0.189236	H40	0.096337
C12	-0.194850	H41	0.096843
C13	-0.001473	H42	0.159731
H14	0.128475	H43	0.104651
H15	0.125151	H44	0.104808
C16	0.611772	H45	0.103350
C17	-0.010398	H46	0.098086
N18	-0.558800	H47	0.131750
C19	0.029965	H48	0.132227
H20	0.288688	H49	0.099959
C21	0.594684	H50	0.099870
O22	-0.470263	H51	0.097169
C23	-0.222338	H52	0.099065
C24	-0.182911	H53	0.102796
C25	-0.321410	H54	0.099566
C26	0.038425	H55	0.111218
C27	-0.347050	H56	0.100940
C28	-0.318494	O57	-0.515012
H29	0.120371	H58	0.367783

Заряди на атомах кисню в молекулі периндоприлу типові – великі від’ємні (від -0.470263 на атомі О етоксі-групи до -0.538930 на атомі О карбонільної групи та -0.521794). Найбільший надлишок електронної густини (-0.558800 ат. од.) несе атом азоту N18. Заряди на атомах вуглецю залежать від електронегативності сусідніх атомів. Так, атом С карбонільної групи має найбільший позитивний заряд (до 0.611772 ат. од.), а атом вуглецю С27 етоксі-групи несе значний надлишок електронної густини (-0.347050 ат. од.).

Розподіл електростатичного потенціалу молекули периндоприлу представлений на (рис. 7.7). Біля атомів кисню локалізовані негативні значення електростатичного потенціалу.

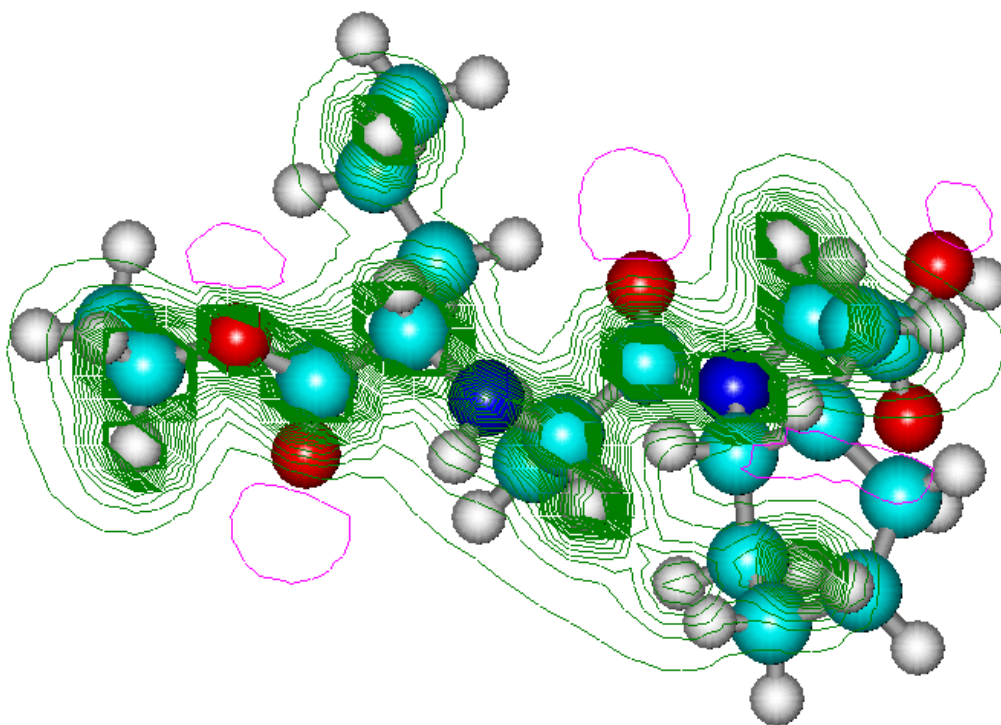


Рис. 7.7. Розподіл електростатичного потенціалу молекули периндоприлу.

Дипольний момент молекули периндоприлу (рис.7.8) складає 4.24 D, що свідчить про її значну полярність.

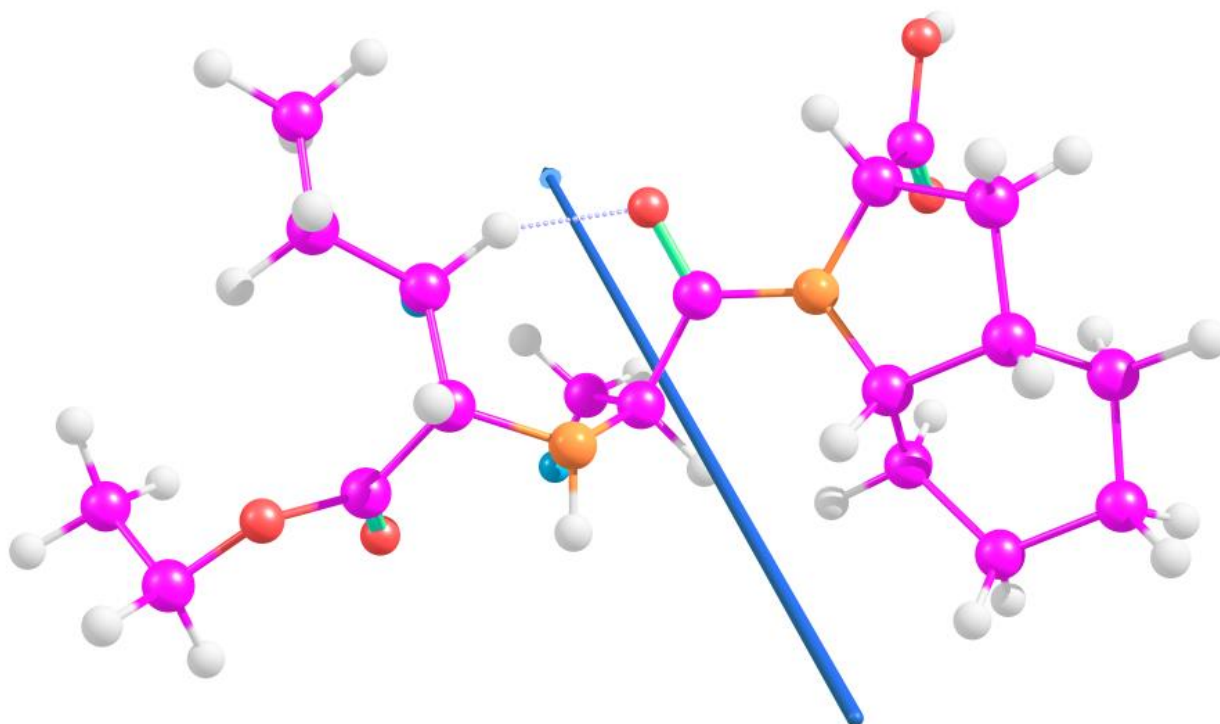


Рис. 7.8. Напряг дипольного моменту молекули периндоприлу
Енергетичні властивості периндоприлу наведені в таблиці 7.4.

Таблиця 7.4

Загальні енергетичні характеристики молекули периндоприлу

Показники, розмірність	Периндоприл
Вільна енергія у водному розчині, а.о.е.	-1228.956226
Енергія сольватації у водному розчині, ккал/моль	-18.90
Евзмо, еВ	-7.47
Енвмо, еВ	-0.16
Абсолютна жорсткість (η), еВ	3.66
Дипольний момент по осі X, дебай	-1.14
Дипольний момент по осі Y, дебай	-2.44
Дипольний момент по осі Z, дебай	-3.27
Дипольний момент сумарний, дебай	4.24

У молекулі периндоприлу потенціал іонізації становить 7.47, а спорідненість до електрону (енергія, яка виділяється при приєднанні до нейтральної молекули електрону) – 0.16 еВ. За значеннями енергій ВЗМО та НВМО розрахована абсолютна жорсткість молекули периндоприлу, яка складає 3.66 еВ. Негативне значення енергії НВМО зумовлює електрофільні властивості молекули.

За допомогою квантово-хімічних розрахунків молекули периндоприлу виявлені основні реакційні центри молекули, які можуть приймати участь у комплексоутворенні. Значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп свідчать про можливість взаємодіяти з полярними та неполярними складовими біомембран за рахунок різних за своєю природою фрагментів.

Структурна формула та нумерація атомів молекули індапаміду наведена на (рис. 7.9), оптимізовані довжини всіх зв'язків на (рис. 7.10)

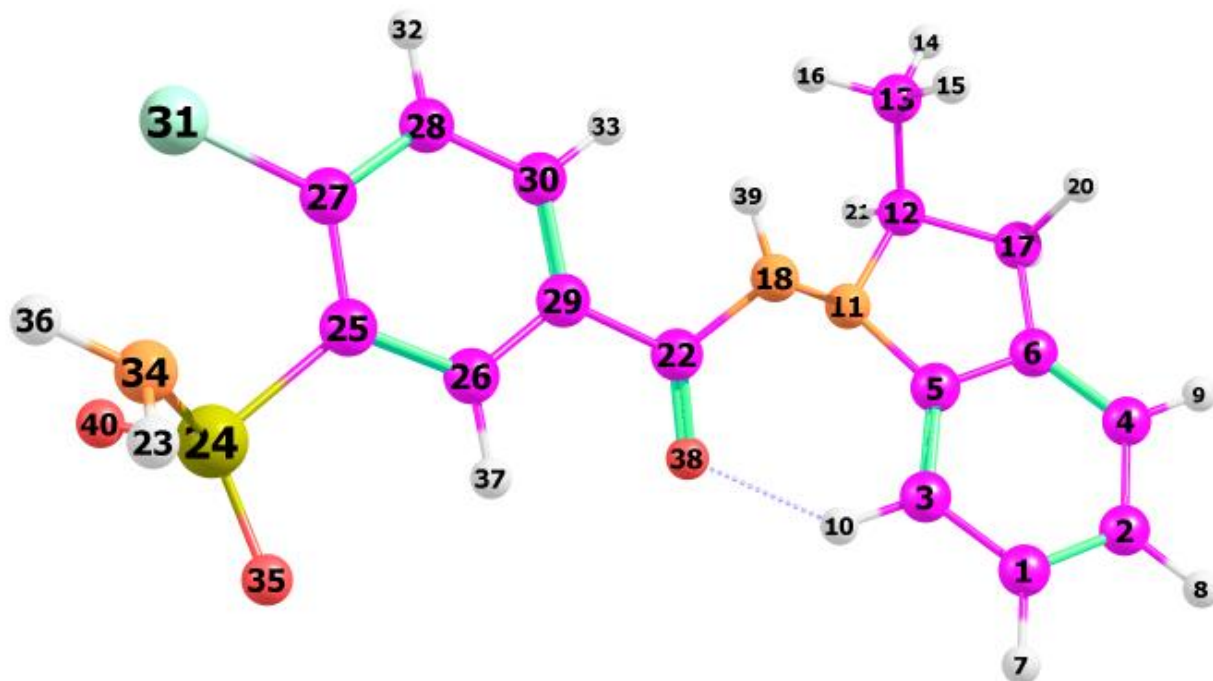


Рис 7.9. Нумерація атомів молекули індапаміду

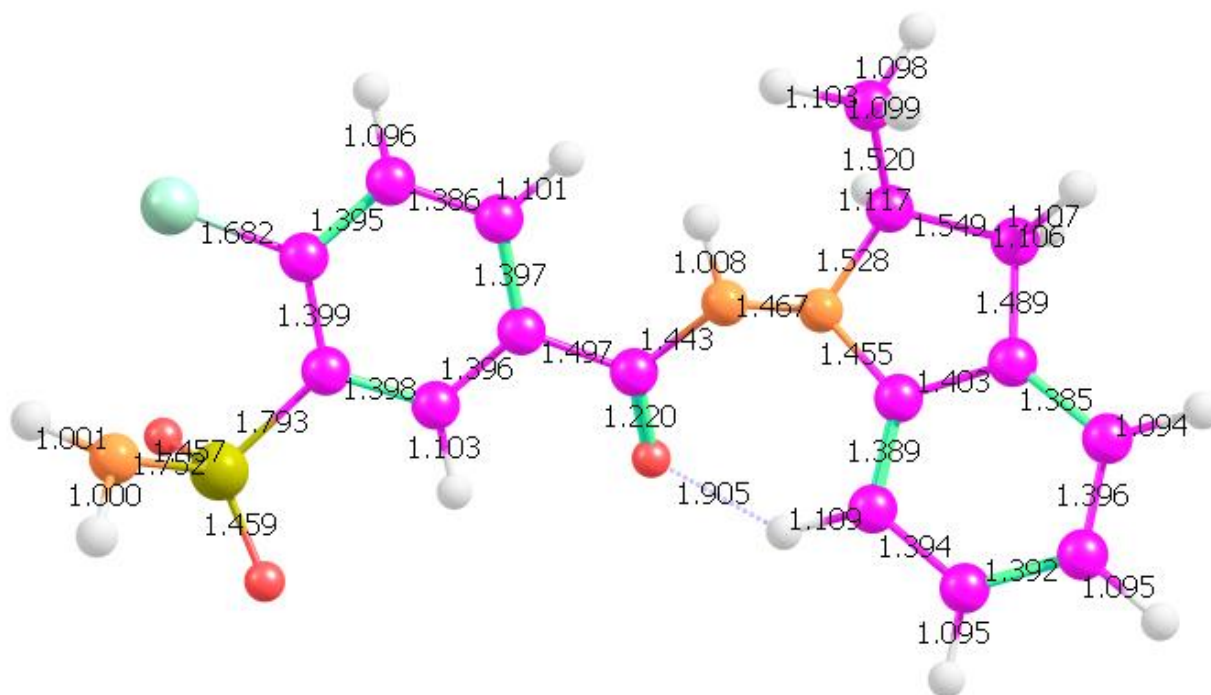


Рис. 7.10. Оптимізовані довжини зв'язків у молекулі індапаміду

Молекула індапаміду є гетероциклічною сполукою – похідним хлорбензаміду, містить карбонільну й амідну групи, а також гетероцикл індолу з метильною групою і сульфаніламідну групу $-\text{SO}_2\text{NH}_2$.

Функціональні групи молекули різноманітні, тому вона може взаємодіяти як з полярними, так і з неполярними фрагментами біолігандів в організмі людини.

Важливими характеристиками молекули у розчині є заряди на атомах (табл. 7.5) та електростатичний потенціал (рис. 7.11), оскільки міжмолекулярні взаємодії у цьому випадку мають переважно електростатичну природу.

Таблиця 7.5

Заряди на атомах в молекулі індапаміду

Атом	Заряд, ат. од.	Атом	Заряд, ат.од.
1	2	3	4
C1	-0.131245	H21	0.141117
C2	-0.120387	C22	0.562376
C3	-0.131669	H23	0.328816

Продовження таблиці 7.5

1	2	3	4
C4	-0.162889	S24	1.217819
C5	0.271920	C25	-0.154838
C6	0.069468	C26	-0.116766
H7	0.108493	C27	-0.089517
H8	0.104288	C28	-0.085467
H9	0.111961	C29	0.065163
H10	0.130909	C30	-0.108624
N11	-0.460279	Cl31	0.048118
C12	0.076196	H32	0.173936
C13	-0.352829	H33	0.143566
H14	0.137932	N34	-0.760242
H15	0.132517	O35	-0.539887
H16	0.109428	H36	0.329047
C17	-0.265559	H37	0.169142
N18	-0.428461	O38	-0.521794
H19	0.138289	H39	0.275853
H20	0.131329	O40	-0.547233

Заряди на атомах кисню сульфаніламідної і карбонільної груп в молекулі індапаміду типові – великі від’ємні (-0.539887, -0.547233 та -0.521794 ат. од., відповідно). Найбільший надлишок електронної густини (-0.760242 ат. од.) несе атом азоту сульфаніламідної групи, атоми азоту амідної групи та гетероциклу індолу також несуть негативні заряди (-0.428461 та -0.460279 ат. од., відповідно). Заряди на атомах вуглецю залежать від електронегативності сусідніх атомів. Так, атом С карбонільної групи має найбільший позитивний заряд (до 0.562376 ат. од.), а атом вуглецю метильної групи несе значний надлишок електронної густини (-0.352829 ат. од.).

Розподіл електростатичного потенціалу молекули індапаміду представлений на (рис. 7.11). Біля атомів азоту сульфаніламідної групи та гетероциклу індолу локалізовані позитивні значення електростатичного потенціалу.

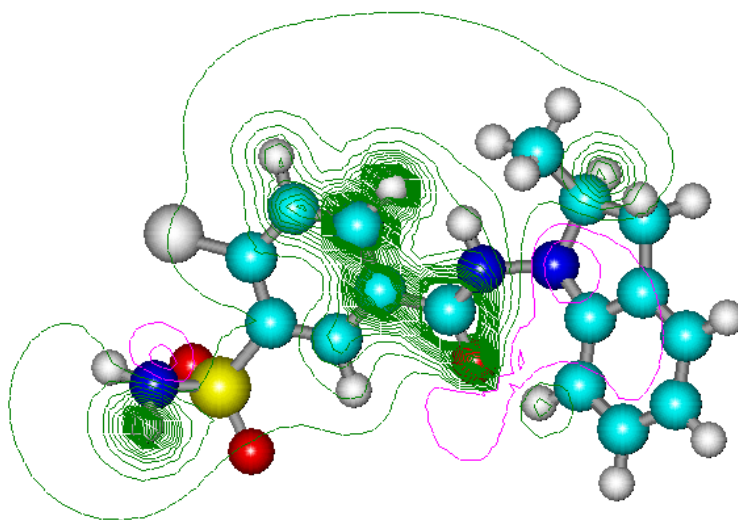


Рис. 7.11. Розподіл електростатичного потенціалу молекули індапаміду.

Дипольний момент молекули індапаміду (рис. 7. 12) складає 10,2179 D, що свідчить про її високу полярність.

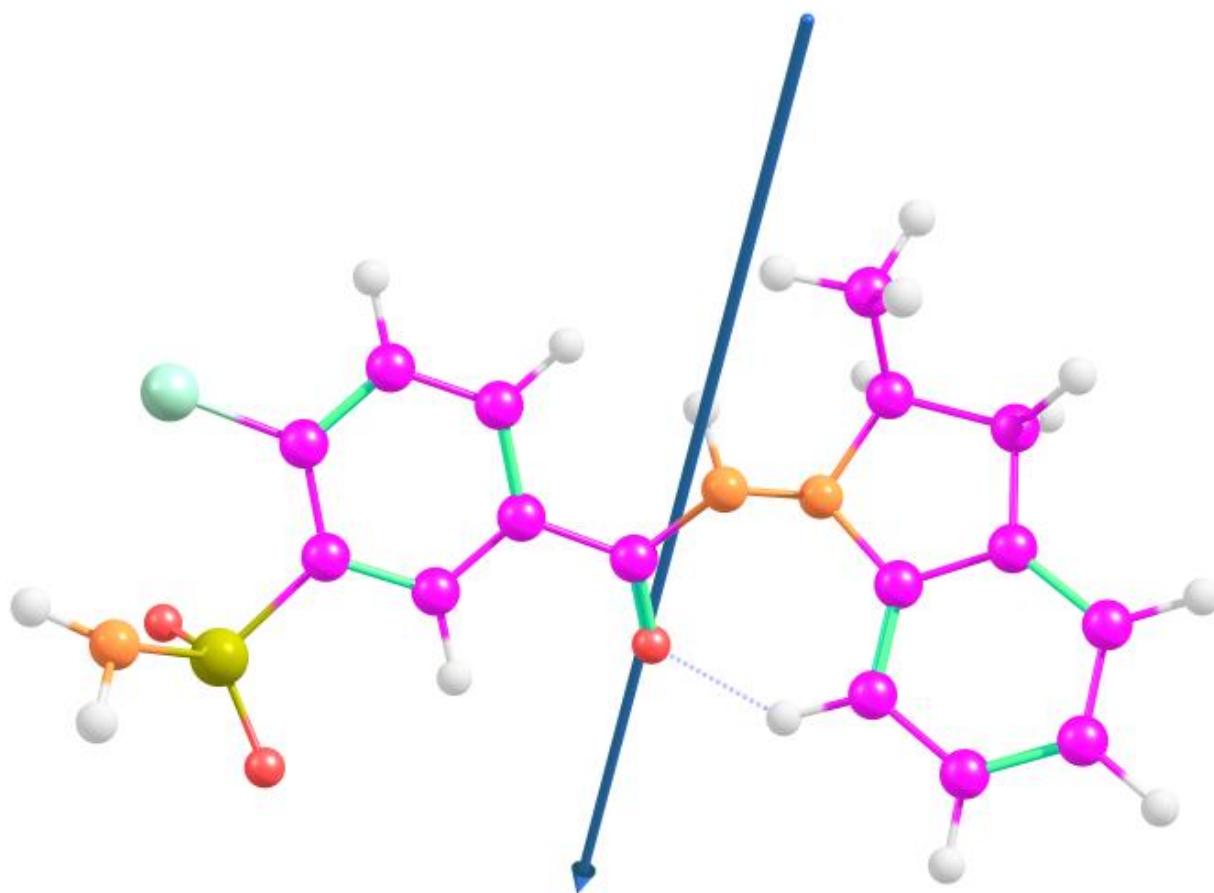


Рис. 7.12. Напря́м дипольного моменту молекули індапаміду
Енергетичні властивості індапаміду наведені в таблиці 7.6.

Таблиця 7.6

Загальні енергетичні характеристики молекули індапаміду

Показники, розмірність	Індапамід
Вільна енергія у водному розчині, а.о.е.	-1867.556718
Енергія сольватації у водному розчині, ккал/моль	-23.58
Евзмо, еВ	-7.33
Енвмо, еВ	-1.92
Абсолютна жорсткість (η), еВ	2,70
Дипольний момент по осі X, дебай	8.89
Дипольний момент по осі Y, дебай	13.91
Дипольний момент по осі Z, дебай	-6.13
Дипольний момент сумарний, дебай	17.61

У молекулі індапаміду потенціал іонізації становить 7,33, а спорідненість до електрону (енергія, яка виділяється при приєднанні до нейтральної молекули електрону) – 1,92 еВ. За значеннями енергій ВЗМО та НВМО розрахована абсолютна жорсткість молекули індапаміду, яка складає 2,70 еВ. Тобто, індапамід можна віднести до м'яких реагентів. Найбільш імовірно, що в організмі молекула цього медикаменту буде реагувати з іншими м'якими реагентами – лужними амінокислотами та ароматичними сполуками. Негативне значення енергії НВМО зумовлює електрофільні властивості молекули.

За результатами квантово-хімічних розрахунків молекули індапаміду виявлені основні реакційні центри молекули, які приймають участь у комплексоутворенні. Встановлено, що найбільший надлишок електронної густини має атом азоту сульфаніламідної групи (-0.760 ат. од.), а найбільший позитивний заряд – атом сірки (1.218 ат. од.). Слід зазначити, що ці заряди найбільші для всіх досліджених антигіпертензивних та метаболічних сполук. Значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп свідчать про можливість більш міцної взаємодії з тіазидочутливим Na^+ - Cl^- котранспортером, що забезпечує діуретичний ефект індапаміду. Також молекула індапаміду відрізняється високою ліпофільністю (коефіцієнт ліпофільності $\text{Log } P = 2.47$), за рахунок цього змінює проникність мембран для кальцію, наслідком чого є зменшення скоротливої здатності гладком'язових елементів судинної стінки.

Ніфедипін (3,5-dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate) — синтетичний препарат, що є похідним дигідропіридину та відноситься до групи блокаторів кальцієвих каналів. Механізм дії препарату полягає у блокуванні так званих «повільних» кальцієвих каналів, уповільнюючи входження іонів кальцію в клітини та знижуючи його концентрацію в клітинах.

Структурна формула та нумерація атомів молекули ніфедипіну наведена на (рис. 7.13), оптимізовані довжини всіх зв'язків на (рис. 7.14)

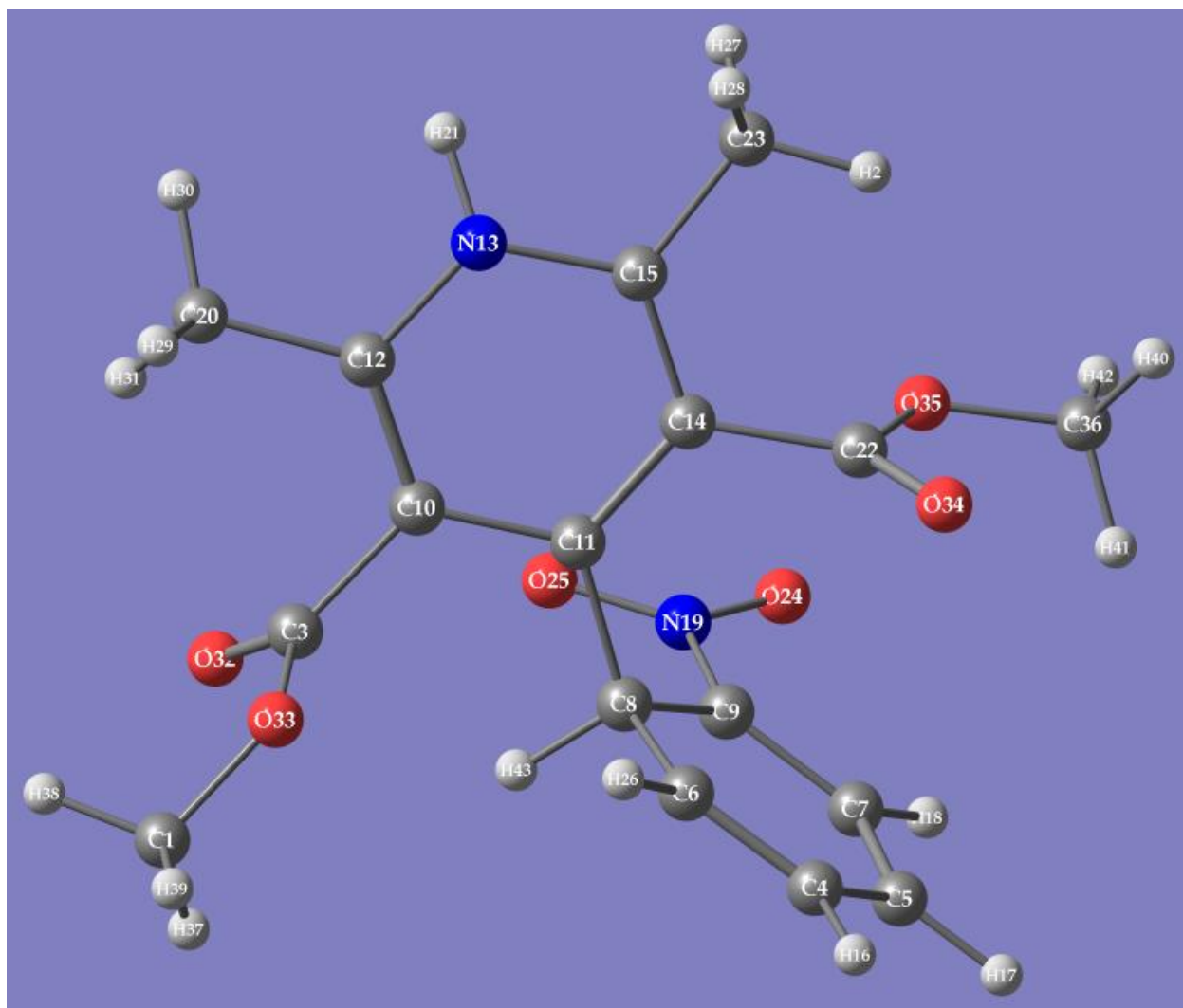


Рис 7.13 Нумерація атомів молекули ніфедипіну

Молекула ніфедипіну містить дигідропіридинове кільце, нітрофенільну, карбосильні та метилсилільні функціональні групи, тому може взаємодіяти як з полярними, так і неполярними фрагментами біолігандів у організмі людини [59].

Заряди на атомах кисню в молекулі ніфедипіну типові – великі від’ємні (від -0.449986 до -0.518598 ат. од). Атом азоту дигідропіридинового кільця має значний надлишок електронної густини (-0.578799 ат. од.), тоді як атом азоту нітрофенільної групи несе позитивний заряд (0.368186 ат. од.). Заряди на атомах вуглецю залежать від електронегативності сусідніх атомів.

Таблиця 7.7

Заряди на атомах в молекулі ніфедипіну

Атом	Заряд, ат. од.	Атом	Заряд, ат.од.
C1	-0.093411	C23	-0.399629
H2	0.160623	O24	-0.518598
C3	0.502042	O25	-0.517116
C4	-0.069607	H26	0.097866
C5	-0.193931	H27	0.179544
C6	-0.143778	H28	0.178483
C7	-0.093434	H29	0.186843
C8	-0.210738	H30	0.164572
C9	0.146254	H31	0.170712
C10	0.012195	O32	-0.482880
C11	0.225783	O33	-0.452411
C12	0.331720	O34	-0.482672
N13	-0.578799	O35	-0.449986
C14	0.005715	C36	-0.088905
C15	0.338391	H37	0.138293
H16	0.098344	H38	0.137113
H17	0.077082	H39	0.140028
H18	0.108426	H40	0.129957
N19	0.368186	H41	0.137801
C20	-0.404376	H42	0.135888
H21	0.362493	H43	0.123130
C22	0.522790		

Так, карбосильні атоми вуглецю, а також атоми С біля азоту дигідропіридинового кільця мають значний позитивний заряд (до 0.522790 та 0.338391 ат. од. відповідно), атоми вуглецю, що знаходяться в неполярному оточенні несуть надлишки електронної густини (до -0.404376 ат. од. у атомів С

метальних груп в положенні 2,6 дигідропіридинового кільця). Найбільш негативно заряджені атоми кисню молекули ніфедипіну можуть реагувати з електроноакцепторними угрупованнями інших молекул, а атоми з дефіцитом електронної густини, навпаки, будуть взаємодіяти з електронодонорами. Наприклад, атоми водню утворюють водневі зв'язки з киснем, азотом та іншими електронегативними атомами. Розподіл електростатичного потенціалу молекули ніфедипіну представлений на рис. 7.15. Біля атомів кисню карбоксильних груп локалізовані позитивні значення електростатичного потенціалу.

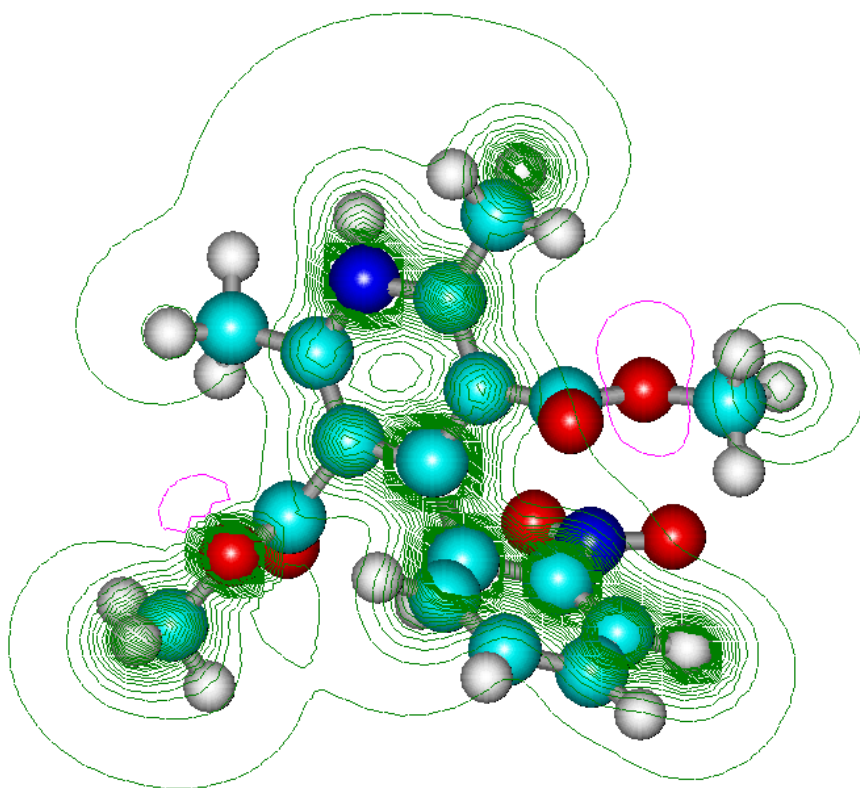


Рис. 7.15. Розподіл електростатичного потенціалу молекули ніфедипіну.

Дипольний момент молекули ніфедипіну (рис. 7.16) складає 17.6088 D, що свідчить про її високу полярність.

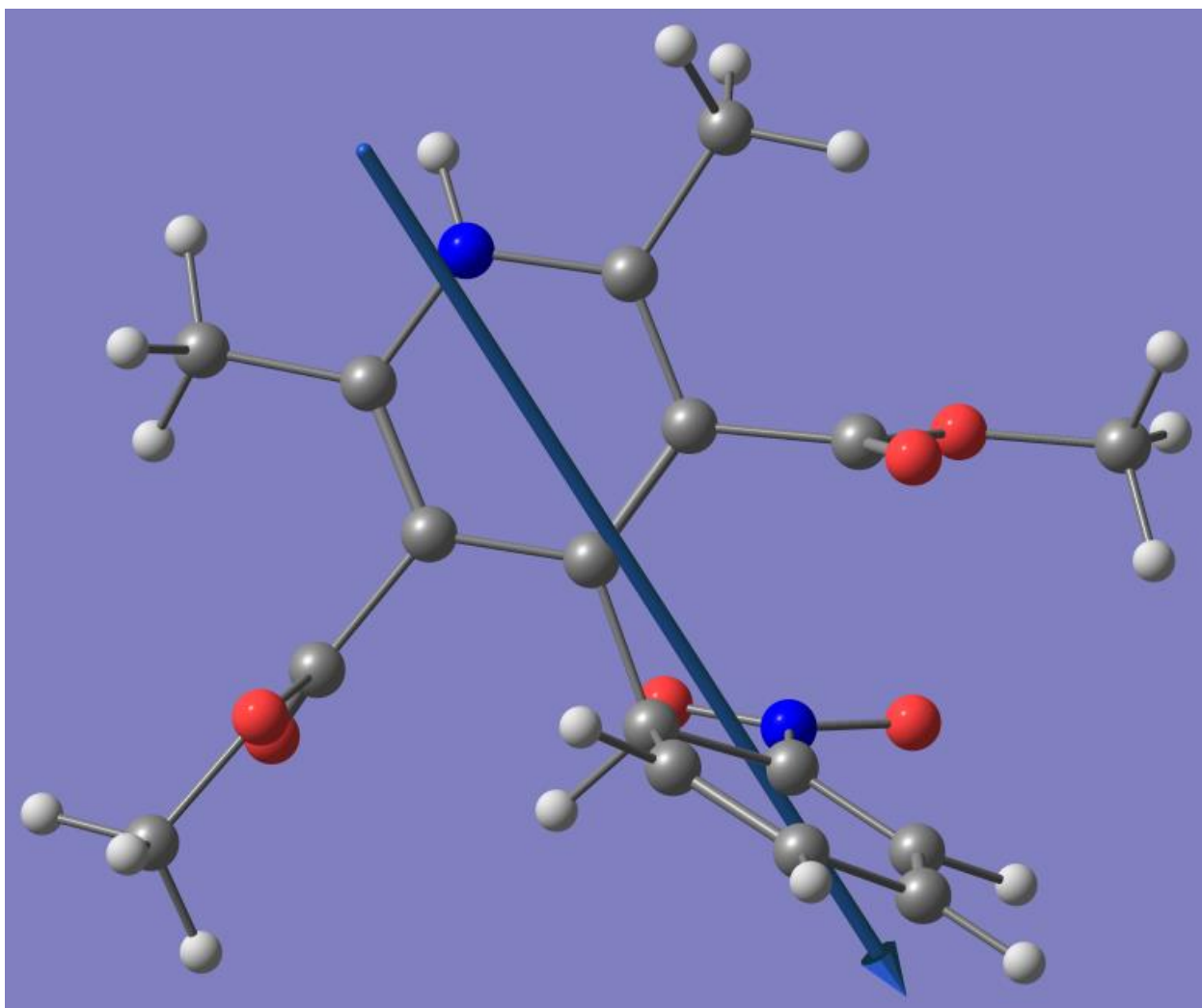


Рис. 7.16. Напря́м дипольного моменту молекули ніфедипіну

Енергетичні властивості ніфедипіну наведені в таблиці 7.8. У молекулі ніфедипіну потенціал іонізації становить 5.72, а спорідненість до електрону (енергія, яка виділяється при приєднанні до нейтральної молекули електрону) – 2.89 еВ. За значеннями енергій ВЗМО та НВМО розрахована абсолютна жорсткість молекули ніфедипіну, яка складає 1,42 еВ. Тобто, ніфедипін можна віднести до м'яких реагентів. Найбільш імовірно, що в організмі молекула цього медикаменту буде реагувати з іншими м'якими реагентами – лужними амінокислотами та ароматичними сполуками. Позитивні нуклеофільні, негативні значення енергії НВМО зумовлюють електрофільні властивості молекули.

Таблиця 7.8

Загальні енергетичні характеристики молекули ніфедипіну

Показники, розмірність	Ніфедипін
Вільна енергія у водному розчині, а.о.е.	-1219.317114
Енергія сольватації у водному розчині, ккал/моль	-38.29
Евзмо, еВ	-5.72
Енвмо, еВ	-2.89
Абсолютна жорсткість (η), еВ	1,42
Дипольний момент по осі X, дебай	8.89
Дипольний момент по осі Y, дебай	13.91
Дипольний момент по осі Z, дебай	-6.13
Дипольний момент сумарний, дебай	17.61

Отже за результатами квантово-хімічного дослідження, можна встановити точки прикладання кожного лікарського препарату. Молекула небівололу поліфункціональна за хімічною структурою, за зв'язування d-енантіомеру з бета-рецептором відповідає атом азоту. Вазодилатуючі властивості l-енантіомеру будуть реалізовуватися за рахунок взаємодії атомів кисню з гуанідиновою групою l-аргініну під впливом NO-синтетази (NOS) з утворенням NO і амінокислоти цитруліну. Конкурентний зв'язок з АПФ буде забезпечуватися за рахунок карбонільних атомів кисню та атома азоту N₁₈, що несуть найбільший надлишок електронної густини. Найбільший надлишок електронної густини в молекулі індапаміду несе атом азоту сульфаніламідної групи, а найбільший позитивний заряд має атом сірки. Значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп свідчать про можливість міцної взаємодії з тіазидочутливим Na⁺ - Cl⁻ котранспортером, що забезпечує діуретичний ефект індапаміду. Також молекула індапаміду відрізняється високою ліпофільністю (коефіцієнт ліпофільності Log P = 2.47), за рахунок цього індапамід змінює проникність

мембран для кальцію, наслідком чого є зменшення скоротливої здатності гладком'язових елементів судинної стінки. Проведені розрахунки дали змогу встановити, що електронодонорними центрами в молекулі ніфедипіну є метильні групи, а електроноакцепторними – карбоксильні групи та нітрогрупа фенільного кільця. Місцями протонування в молекулі ніфедипіну є атоми кисню карбоксильних груп, нітрогрупи та атом азоту дигідропіридинового кільця.

7.5. Квантово-хімічні властивості молекули ангіоліну.

Метою даного розділу дослідження було вивчити квантово-хімічні властивості ангіоліну для визначення його основних активних центрів хімічної структури. Ангіолін ((S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат), буде існувати у водному розчині у вигляді аніонів тіотриазоліну та катіонів L-лізину.

Електронна структура ангіоліну, енергія сольватації, вільна енергія у водному розчині з урахуванням ефектів сольватації-десольватації, енергії молекулярних орбіталей та значення дипольного моменту були встановлені за допомогою теорії функціоналу густини DFT [341] з використанням гібридного функціоналу B3LYP [193] у неемпіричному базисі 6-31G(d,p) з поляризаційними функціями та вдосконаленої сольватаційної моделі IEF PCM [513]. Оптимізацію просторової будови аніона та катіона проводили напівемпіричним методом PM3. Розподіл електростатичного та гідрофобного потенціалів «Ангіоліну» розраховано методом FieldView 2.0.2 [229].

Оптимізована геометрія з вказаними типами атомів іонної пари (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетата, що складається з аніона тіотриазоліну та катіону L-лізину в найстабільнішій за енергією конформації. Вільна енергія Гібса у водному розчині цієї конформації становить -1404.70149 а.о.е. (табл.7.9). Рівноважна структура іонної пари стабілізована водневими зв'язками між атомом водню H₁₆ гетероциклу та атомом кисню O₄ карбоксильної групи в аніоні, атомом водню H₁₄ аміногрупи та атомом кисню O₁

карбоксильної групи у катіоні, а також між атомом водню H₁₅ катіона й атомом кисню O₃ карбоксильної групи аніона.

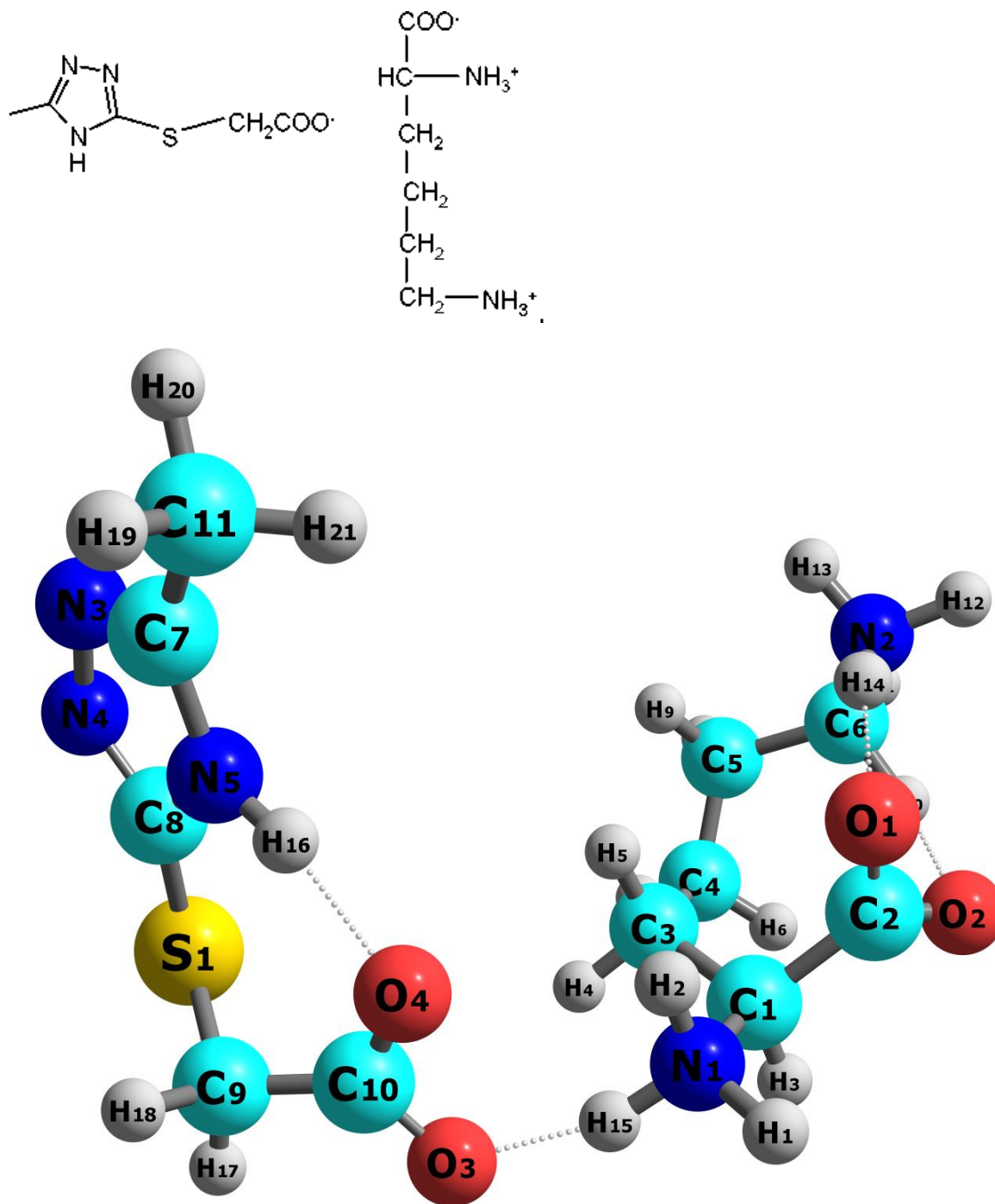


Рис. 7.17. Оптимізована геометрія ангіоліну з вказаними типами атомів.

Таблиця 7.9.

Загальні енергетичні характеристики ангіоліну

Показники, розмірність	Ангіолін
Вільна енергія у водному розчині, а.о.е.	-1404.70149
Енергія сольватації у водному розчині, ккал/моль	-48.39
Евзмо, еВ	-5.86
Енвмо, еВ	-1.61
Абсолютна жорсткість (η), еВ	2.13
Абсолютна електронегативність (χ_0), еВ	3.74
Дипольний момент, дебай	15.04

Ангіолін поліфункціональний за своєю хімічною структурою. І аніон 3-метіл-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетату, і катіон L-лізину несуть негативно заряджені депротоновані карбоксильні групи, до складу катіону входять дві позитивно заряджені протоновані аміногрупи, крім того «Ангіолін» містить в своєму складі гетероцикл, атом сірки, а також гідрофобні фрагменти - метильну групу, вуглецевий ланцюг [61].

Дипольний момент молекули ангіоліну складає 15.04 Д (табл. 7.9.), що свідчить про її високу полярність. Важливими характеристиками полярної молекули у розчині є заряди на атомах (рис. 7.18.), оскільки міжмолекулярні взаємодії у цьому випадку мають переважно електростатичну природу.

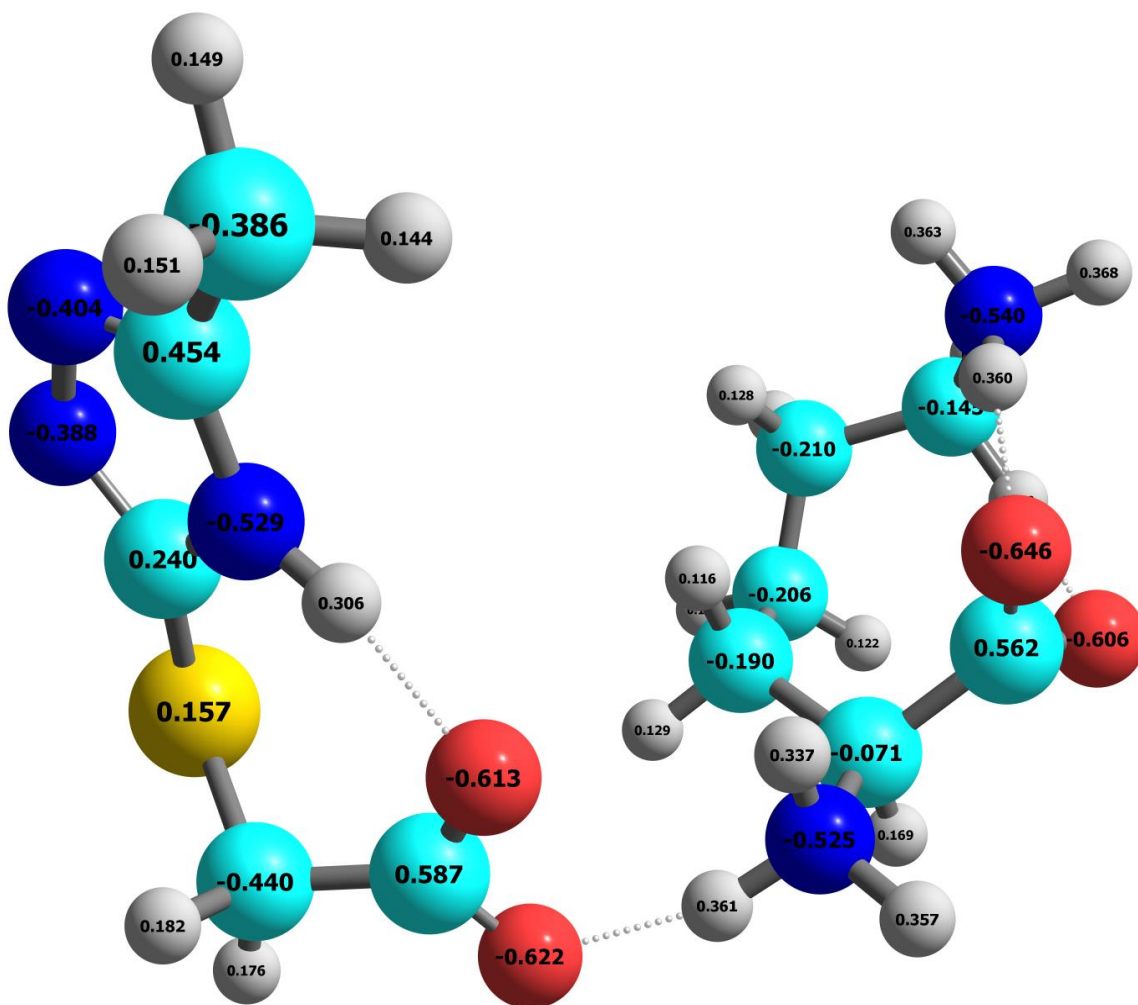


Рис 7.18. Заряди на атомах молекули ангіоліну.

Заряди на атомах кисню депротонованих карбоксильних груп в ангіоліні типові – великі від’ємні (від -0.606 на атомі O_2 до -0.646 на O_1 а.о.з.). Незначна різниця у зарядах пояснюється участю цих атомів в утворенні водневих зв’язків. Також значний надлишок електронної густини несуть атоми азоту протонованих аміногруп (-0.525 а.о. на N_1 і 0.540 а.о. на N_2) та гетероциклу (-0.404, -0.388 і -0.529 а.о. на атомах N_3 , N_4 і N_5 відповідно). Сумарний заряд на гетероциклі становить -0,627 а.о. Заряди на атомах вуглецю залежать від електронегативності сусідніх атомів. Так, атоми С депротонованих карбоксильних груп мають найбільші позитивні заряди (-0.562 а.о. на C_2 і 0.587 а.о. на C_{10}), заряди на атомах С гетероциклу теж позитивні (-0.454 а.о. на C_7 і 0.240 а.о. на C_8), а атоми вуглецю метильної групи та вуглецевого ланцюга несуть надлишок електронної густини (від -0.071 на C_1 до -0.386 на C_{11} а.о.). Атом сірки несе порівняно невеликий позитивний заряд.

Методом FieldView 2.0.2 розраховано розподіл електростатичного та гідрофобного потенціалів аніона тіотриазоліну та катіона L-лізину. Біля атомів азоту гетероциклу та кисню депротонованих карбоксильних груп локалізовані великі негативні значення електростатичного потенціалу, тобто ці атоми будуть взаємодіяти з катіонами та донорами Н-зв'язку. Позитивне електростатичне поле створюють протоновані аміногрупи та протон, приєднаний до азоту гетероциклу. Вони будуть взаємодіяти з аніонами та акцепторами Н-зв'язку. Таким чином, сильні електростатичні поля створюють іонні групи, групи що беруть участь у Н-зв'язку та гетероциклі тіотриазоліну. Ділянки з високою гідрофобністю локалізовані навколо вуглецевого ланцюга та метильної групи. Вони є електростатично нейтральними, але можуть взаємодіяти з неполярними фрагментами біолігандів в організмі людини.

Енергетичні властивості ангіоліну наведені в таблиці 7.8. У молекулі L-карнітину потенціал іонізації становить 5.86 еВ, а спорідненість до електрону (енергія, яка виділяється при приєднанні до нейтральної молекули електрону) 1.61 еВ. Негативне значення енергії НВМО зумовлює нуклеофільні властивості сполуки.

7.6. Квантово-хімічні властивості молекули елагової кислоти (елгацину)

Елгацин (2,3,7,8-тетрагідроксидібензопіран[5,4,3-cde][1]бензопіран-5,10-діон) – ділактон гексагідроксидіфенової кислоти – є низькомолекулярною фенольною сполукою, яка належить до фенолкарбонових кислот. Електронна структура молекули елгацину, її енергія сольватації, вільна енергія у водному розчині з урахуванням ефектів сольватації-десольватації, енергії молекулярних орбіталей та значення дипольного моменту були встановлені за допомогою теорії функціоналу густини DFT [341] з використанням гібридного функціоналу B3LYP [193] у неемпіричному базисі 6-311G(d,p) з поляризаційними функціями та вдосконаленої сольватаційної моделі IEF PCM [513]. Оптимізацію просторової будови молекули, тобто розрахунки взаємного розташування усіх атомів у просторі, при якій молекула має найменший рівень енергії, проводили напівемпіричним методом PM3 [472].

Оптимізована геометрія молекули елагової кислоти з вказаними номерами атомів наведена на рис. 7.19.

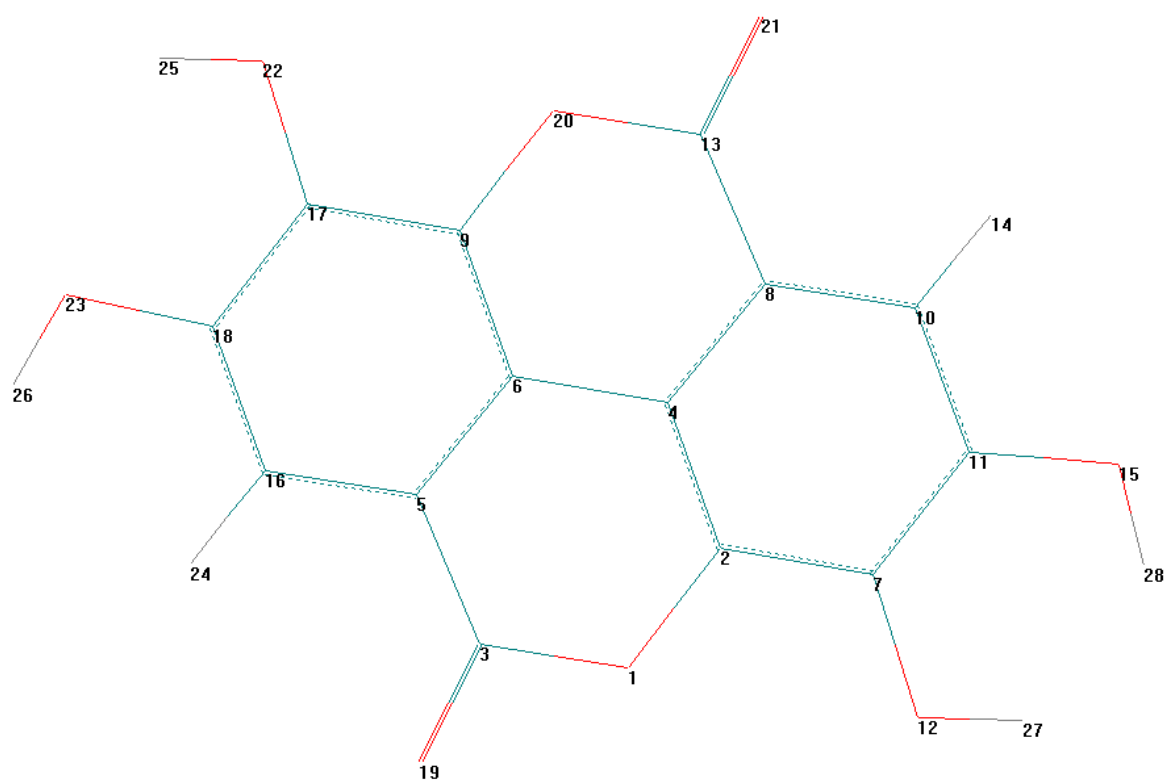
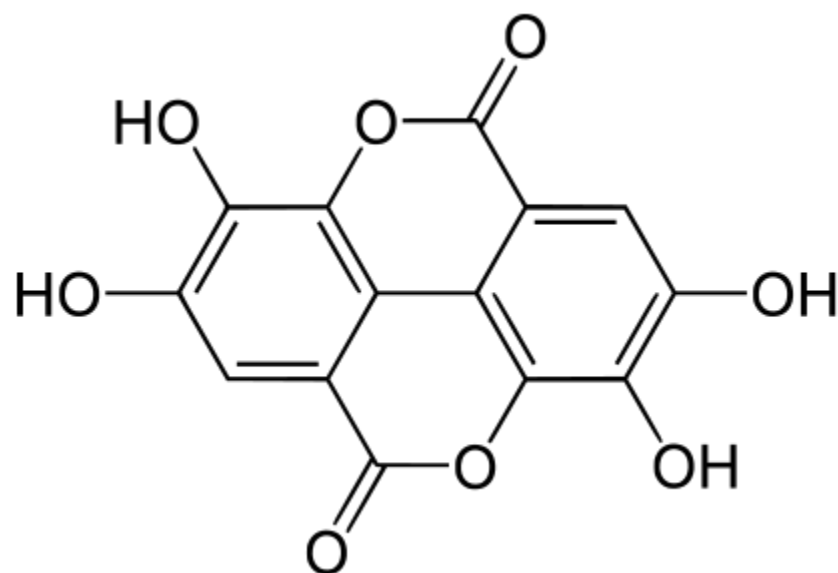


Рис. 7.19. Оптимізована геометрія молекули елагової кислоти (елгацину)

Елацин містить чотири гідроксильні, дві карбонільні функціональні групи, а також поліцикл. Важливими характеристиками молекули у розчині є заряди на атомах (табл. 7.10), оскільки міжмолекулярні взаємодії у цьому випадку мають переважно електростатичну природу [81].

Таблиця 7.10.

Заряди на атомах елгацину за Маллікеном

№	Атом	Заряд, $\bar{e}$	№	Атом	Заряд, $\bar{e}$
1	O	-0.524186	15	O	-0.573561
2	C	0.256371	16	C	-0.194785
3	C	0.545971	17	C	0.275589
4	C	0.087824	18	C	0.312483
5	C	-0.000653	19	O	-0.521574
6	C	0.089733	20	O	-0.524370
7	C	0.266473	21	O	-0.519430
8	C	0.005693	22	O	-0.563212
9	C	0.258630	23	O	-0.591070
10	C	-0.180221	24	H	0.161099
11	C	0.313719	25	H	0.372857
12	O	-0.565195	26	H	0.381533
13	C	0.544914	27	H	0.368964
14	H	0.153631	28	H	0.362773

Заряди на атомах кисню поліциклу, карбонільних і гідроксильних груп в молекулі елгацину типові – великі від’ємні (від -0.519430 до -0.591070 ат. од. відповідно). Заряди на атомах вуглецю поліциклу залежать від електронегативності сусідніх атомів. Так, атоми C карбонільних груп мають найбільший позитивний заряд (0.545971 і 0.544914 ат. од.), а атоми вуглецю, до яких приєднані протони, несуть незначний надлишок електронної густини (-0.180221 і -0.194785 ат. од.).

Більш значний надлишок електронної густини несуть протони гідроксильних груп (від 0.362773 до 0.381533 ат. од).

Розподіл електростатичного та гідрофобного потенціалів молекули елгацину, розрахований методом FieldView 2.0.2 [229] і представлений на (рис. 7.20). Біля атомів кисню карбонільних груп та поліциклу локалізовані негативні значення електростатичного потенціалу, тобто ці атоми будуть взаємодіяти з катіонами та донорами Н-зв'язку. Сильне позитивне електростатичне поле створюють протони гідроксильних груп. Вони будуть взаємодіяти з аніонами та акцепторами Н-зв'язку. Гідрофобні поля локалізовані навколо піренового поліциклу молекули. Таким чином, внаслідок різноманітності функціональних груп молекули вона може взаємодіяти як з полярними, так і неполярними фрагментами біолігандів в організмі людини.

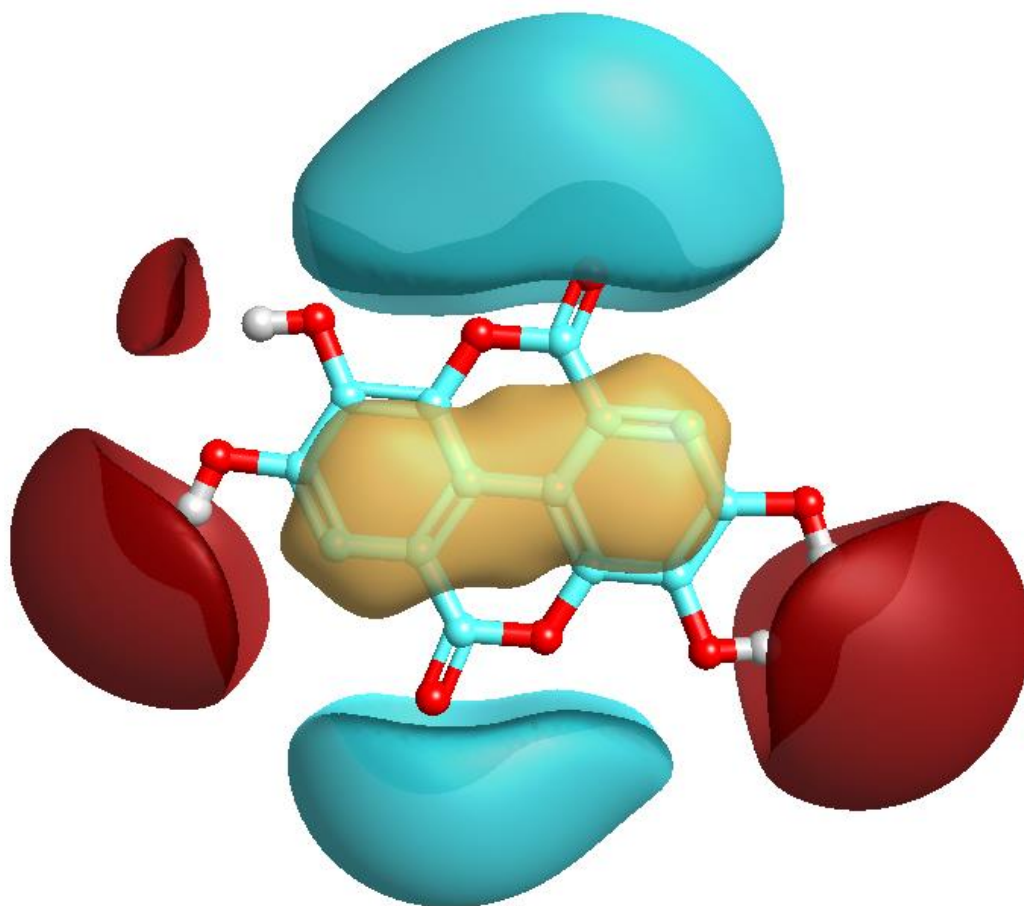


Рис. 7.20. Розподіл позитивного (червоний колір) та негативного (блакитний колір) електростатичного, а також гідрофобного (коричневий колір) потенціалів (а) та напрям дипольного моменту (б) в молекулі елгацину.

Дипольний момент молекули елагової кислоти складає 3.65 Д, що свідчить про її досить значну полярність.

Енергетичні властивості елгацину наведені в таблиці 7.10. У молекулі елагової кислоти потенціал іонізації становить 6.09 еВ, а спорідненість до електрону (енергія, яка виділяється при приєднанні до нейтральної молекули електрону) – 2.05 еВ. За значеннями енергій ВЗМО (рис. 7.21.) та НВМО (рис. 7.22.) розрахована абсолютна жорсткість молекули елагової кислоти, яка складає 2.02 еВ. ВЗМО та НВМО делокалізовані по всій молекулі і є орбіталями π -типу. Негативне значення енергії НВМО зумовлює електрофільні властивості молекули. Тобто, елгацин можна віднести до електрофілів.

Таблиця 7.10.

Загальні енергетичні характеристики молекули елгацину

Показники, розмірність	елгацин
Вільна енергія у водному розчині, а.о.е.	-1139.223564
Енергія сольватації у водному розчині, ккал/моль	-42.23
$E_{\text{ВЗМО}}$, еВ	-6.09
$E_{\text{НВМО}}$, еВ	-2.05
Абсолютна жорсткість (η), еВ	2.02
Дипольний момент, дебай	3.65

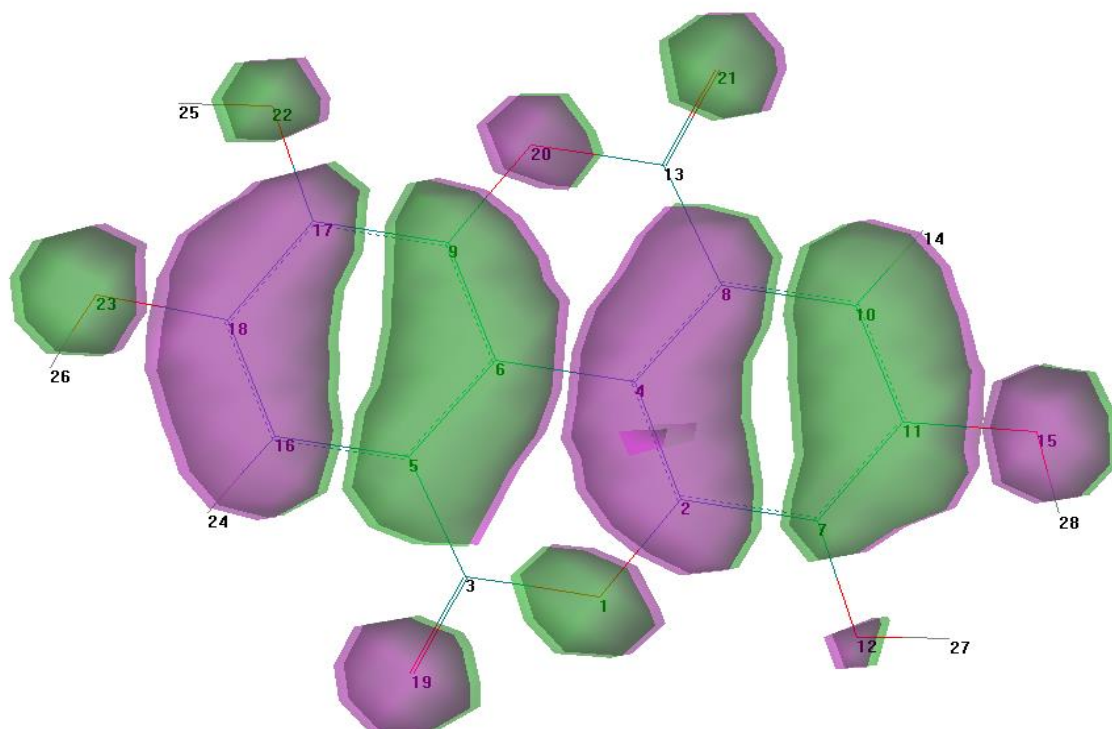


Рис. 7.21. Вища зайнята молекулярна орбіталь елгацину.

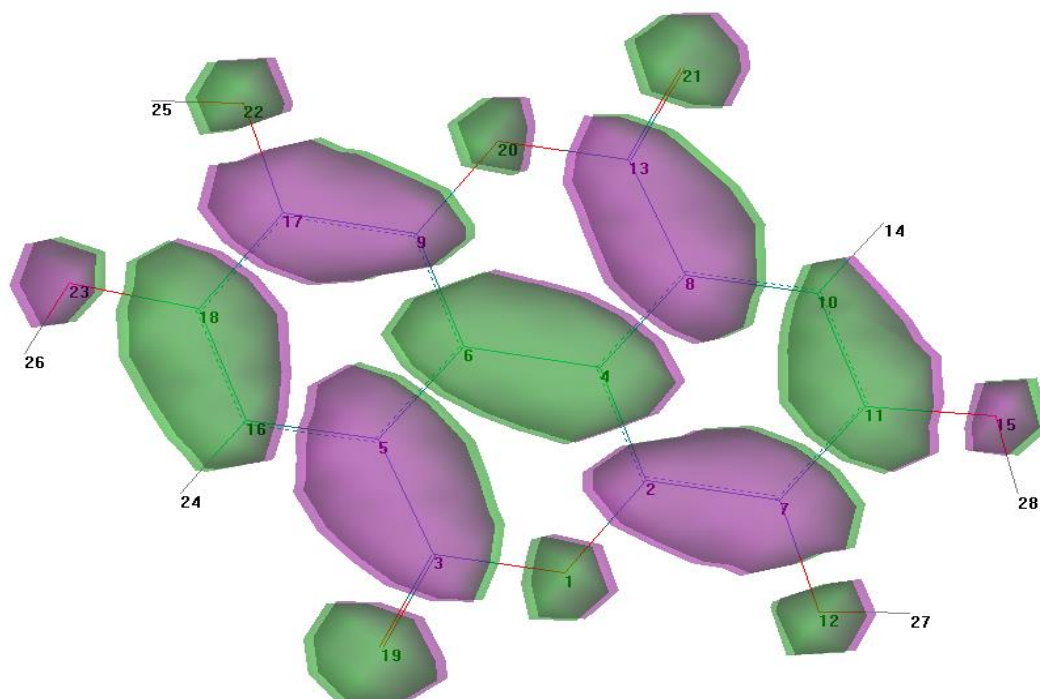


Рис. 7.22. Нижча вакантна молекулярна орбіталь елгацину.

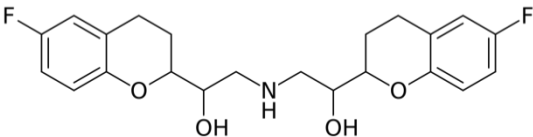
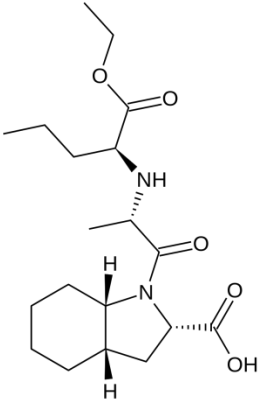
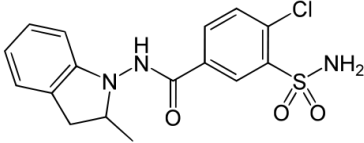
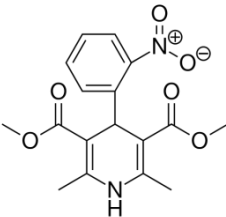
У наслідок квантово-хімічних досліджень молекули елгацину виявлені її основні реакційні центри, які можуть приймати участь у комплексоутворенні. Досить значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп свідчать про можливість взаємодіяти з полярними та неполярними складовими біомембран за рахунок різних за своєю природою фрагментів.

У дисертаційній роботі проаналізовані квантово-хімічні показники медикаментів, що вказує на різноманітність їх хімічних функціональних груп та свідчить про можливість взаємодіяти з полярними та з неполярними компонентами біомембрани. Відомо, що найбільший вклад в енергію міжмолекулярних взаємодій у водному середовищі молекул антигіпертензивних та метаболітичних лікарських засобів дає саме електростатична взаємодія. Проведений аналіз розподілу електростатичного потенціалу та зарядів на атомах свідчить, що найбільші від'ємні заряди несуть атом азоту сульфаніламідної групи індапаміду (-0.760 ат. од.) та атоми кисню депротонованих карбоксильних груп в ангіоліні (від -0.606 до -0.646 ат. од.). Атом сірки індапаміду виявляє значний позитивний заряд, а атоми С карбонільної групи периндоприлу і депротонованої карбоксильної групи ангіоліну. У молекулах індапаміду, ніфедипіну та ангіоліну мають у них найбільші дипольні моменти. Слід також зауважити, що молекули ангіоліну, ніфедипіну та елгацину мають більшу кількість груп – акцепторів Н-зв'язку. Кількість груп – донорів Н-зв'язку в ангіоліні значно перевищує значення для всіх інших молекул антигіпертензивних препаратів. Електростатичні нейтральні гідрофобні ділянки молекул можуть взаємодіяти з неполярними фрагментами біолігандів в організмі людини.

У дисертації проаналізовано квантово-хімічні показники різних за будовою та механізмами дії молекул антигіпертензивних (небіволол, периндоприл, ніфедипін та індапамід) і метаболічних лікарських засобів – ангіоліну та елгацину (табл. 7.11).

Таблиця 7.11.

Квантово-хімічні властивості антигіпертензивних (небіволол, периндоприл, ніфедипін та індапамід і метаболічних лікарських засобів – ангіоліну та елгацину.

Препарат	ΔG_s , ккал/моль	Евзмо, еВ	Енвмо, еВ	η , еВ	D, дебай	$S_{\text{гідрофоб.}}$, $\text{\AA}^2$
НЕБІВОЛОЛ 	-22.45	-6.60	-0.26	3.17	1.42	543
ПЕРИНДОПРИЛ 	-18.90	-7.47	-0.16	3.66	4.24	579
ІНДАПАМІД 	-23.58	-7.33	-1.92	2,70	17.61	461
НІФЕДИПІН 	-38.29	-5.72	-2.89	1,42	17.61	389

ангіоліну, ніфедипіну та елгацину мають більшу кількість груп – акцепторів Н-зв'язку. Кількість груп – донорів Н-зв'язку в ангіоліні значно перевищує значення для всіх інших молекул.

Аналіз значень граничних орбіталей ВЗМО та НВМО показав, що найбільшу електронодонорну та електронакцепторну властивість має ніфедипін, близька до ніфедипіну електронодонорна здатність ангіоліну.

Електростатичні нейтральні гідрофобні ділянки молекул можуть взаємодіяти з неполярними фрагментами біолігандів в організмі людини. Найбільшу площу поверхні гідрофобної частини молекул виявлено у небівололу та периндоприлу.

У наслідок квантово-хімічних розрахунків молекули елгацину виявлені основні реакційні центри молекули, які можуть приймати участь у комплексоутворенні. Досить значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп свідчать про можливість взаємодіяти з полярними та з неполярними складовими біомембран за рахунок різних за своєю природою фрагментів.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

АГ вважається однією з основних причин смертності та інвалідизації населення у працездатному віці. Постійне підвищення артеріального тиску обумовлює небезпеку порушення мозкового кровообігу, мозкових крововиливів, розвитку інфаркту міокарда, серцевої або ниркової недостатності [216, 331].

Пошук нових форм і методів профілактики та лікування артеріальної гіпертензії потребує подальшого вивчення механізмів розвитку цієї патології. Відомо, що артеріальна гіпертензія супроводжується значними метаболічними порушеннями спричиняючи структурні зміни міокарда і судин [171, 222, 448].

Незважаючи на те, що патогенез даного захворювання вивчається досить тривалий час, залишається багато спірних і до кінця не вивчених моментів, які унеможливають розробку нових підходів до фармакотерапії АГ.

Згідно даних літератури, АГ не завжди розвивається, як самостійне захворювання та супроводжується фізіологічними, біохімічними процесами, структурними, морфологічними, енергетичними змінами органів-мішеней, що унеможливорює лікування коморбідних станів при АГ лише застосуванням антигіпертензивних препаратів [381, 401].

На сьогоднішній день не викликає сумнівів велике значення у вивченні зміненого обміну насичених (НЖК) і ненасичених жирних кислот (ННЖК) при АГ, які мають багатоплановий несприятливий вплив на різні метаболічні процеси: роз'єднання окисного фосфорилування, гальмування системи мітохондріальних ферментів, порушення транспортної функції мембрани [482, 524].

Також домінуючу функцію відіграють мітохондрії, які мають ключову роль як у підтримці життєвої функції клітин, так і її руйнації. Порушення енергетичних процесів або активізація продукції вільних радикалів може призвести до розвитку функціональних та морфологічних змін в клітинах [21, 95]. У сучасній медицині зростає потреба не тільки лікування артеріальної гіпертензії, але і діагностики донозологічних метаболічних розладів з метою профілактики прогресуючої патології [352].

Метою дослідження було підвищення ефективності фармакотерапії АГ шляхом сумісного застосування антигіпертензивних і метаболічних засобів у щурів з артеріальною гіпертензією та встановлення провідного фактора, у лікувальній дії метаболічних лікарських засобів (ангіолін, елгацин).

В основу роботи покладено дослідження артеріального тиску, осмотичної резистентності мембран еритроцитів, зміни вмісту ЖК, електронномікроскопічні, морфометричні показники у щурів зі спадковою індукованою стресом артеріальною гіпертензією лінії C1CAГ (ISIAH). АГ у щурів є експериментальною моделлю, що за патогенетичними механізмами найбільш відповідає АГ у людей [166, 376].

Для реалізації поставленої мети проведено дослідження на 310 щурах з АГ та 40 нормотензивних щурах. Залежно від препаратів небівололу, ніфедипину, периндоприлу, індапаміду або їх комбінації з досліджуваними метаболічними засобами при було сформовано 16 груп експериментальних тварин. Систолічний артеріальний тиск (АТ) вимірювали методом плетизмографії за допомогою приладу «Transonic Animal Research Flowmeter T-106 Series» («Transonic Systems Inc.», США) тричі на хвостовій артерії щурів з усередненням отриманих результатів. Осмотична резистентність еритроцитів (ОРЕ) – це показник, що характеризує проникність еритроцитарних мембран і дає змогу оцінити ранні зміни у мембранних процесах. ОРЕ визначали за методом Дейсі, принцип якого полягає в зміні ступеня гемолізу еритроцитів (у відсотках) у серії забуферених гіпотонічних розчинів натрію хлориду від 0,5% до 0,1%, (рН 7,4). Гемоліз еритроцитів встановлювали на фотометрі [135]. Вивчення якісного та кількісного жирнокислотного складу ліпідів тканин міокарда, печінки, нирок та плазми крові експериментальних щурів проведено методом газорідинної хроматографії. Ідентифіковано 5 найбільш інформативних насичених жирних кислот (ЖК): С14:0 миристинова, С15:0 пентадеканова, С16:0 пальмітинова, С17:0 маргарінова, С18:0 стеаринова і 4 ненасичених: С18:1 олеїнова, С18:2 лінолева, С18:3 ліноленова і С20:4 арахідонова ЖК. Кількісну оцінку ЖК ліпідів тканин міокарда, печінки та

нірок щурів проводили методом нормування площин піків етильованих похідних ЖК і визначали їх склад у відсотках [465].

Для електронномікроскопічних досліджень матеріалом слугував міокард лівого шлуночка серця та правого передсердя. Ультратонкі контрастовані зрізи досліджували під електронним мікроскопом ПЕМ-125К при збільшеннях 6–40 тисяч. Стереологічні показники отримували за допомогою програми KAPPA та програмного забезпечення Carl Zeiss (AxioVision SE64 Rel.4.9.1). Морфометрично оцінювали наступні показники у міокарді – об’ємна щільність міофібрил і мітохондрій та їх співвідношення в кардіоміоцитах; кількість мітохондрій в одиниці площі кардіоміоцита і площа їх зрізу; довжина саркомерів; діаметр каналців саркоплазматичної сітки.

Квантово-фармакологічні молекулярні структури небівололу, індапаміду, ніфедипину, периндоприлу, ангіоліну та елгацину визначали такими показниками: енергія сольватації, вільна енергія у водному розчині з урахуванням ефектів сольватації-десольватації, енергії молекулярних орбіталей та значення дипольного моменту були встановлені за допомогою теорії функціоналу густини [341] з використанням гібридного функціоналу B3LYP 642 у неемпіричному базисі 6-31G(d,p) з поляризаційними функціями та сольватаційної моделі IEF PCM програмного пакету GAMESS [472].

У проведених дослідженнях встановлено, що у плазмі крові та життєво важливих органах щурів з АГ – серці, нирці, печінці вміст насичених жирних кислот (НЖК) зменшений, а поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) – збільшений у порівнянні з щурами лінії WKY, тобто нормотензивними щурами. Як відомо, НЖК і мононенасичена омега-9 олеїнова кислота сприяють синтезу АТФ в мітохондріальному ланцюгу β -окиснення жирних кислот, забезпечуючи 60-70% потреби міокарда в енергії. Дефіцит НЖК, зокрема пальмітинової кислоти, може викликати обмеження транспортно-трофічного забезпечення судинної стінки, підсумком якого є розвиток артеріальної гіпертензії (АГ) [288].

ПНЖК виконують в клітинах дві важливі функції – структурну і регуляторну. Перша полягає в формуванні фосфоліпідів плазматичних мембран, а

друга в синтезі ейкозаноїдів, простациклінів і лейкотрієнів. Ейкозаноїди локально регулюють функцію ендотелію [551], мають протизапальну дію, модулюють активність протеїнкінази C, регулюють, секрецію лімфокінів і клітинну проліферацію, а також володіють антикоагулянтним і антиаритмічним впливом [353]. Останні розслаблюють гладком'язові клітини стінок артерій і проявляють гіпотензивну дію [508].

На думку авторів, показовим донозологічним маркером дисліпідемії є різке зростання плазмового рівня простагландинів і арахідонової кислоти, що є попередником ряду жирнокислотних медіаторів, запальних реакцій і впливає на енергетичний профіль органів і тканин. Іншим маркером патобіохімічних змін жирнокислотного обміну можуть бути функціональні показники еритроцитарної мембрани. Саме в фосфоліпідах еритроцитарних мембран встановлені значні зміни основного профілю ПНЖК (лінолевої, арахідонової, ліноленової, ейкозапентаєнової кислот). Зміни обміну фосфоліпідів клітинних мембран в першу чергу спричинені порушенням їх транспорту в клітини. НЖК надходять в клітини пасивним транспортом не у вигляді тригліцеридних фосфоліпідів, а у формі вільних ЖК. Гідроліз тригліцеридів відбувається при цьому не в клітині, а в плазмі крові. Разом з тим, підвищення в крові рівня тригліцеридів також є показником порушеного мембранного транспорту [418]. Зважаючи на ці дані, нами також досліджено метаболічні зміни плазми крові. Біохімічні дослідження засвідчили, що модифікація жирнокислотного складу може розглядатися в якості дефекту мембрани, які спричинюють функціональні зміни іонних каналів та антипортів, зокрема транспортерів Ca^{2+} , що призводить до підвищеного внутрішньоклітинного рівня Ca^{2+} і, як наслідок, метаболічних розладів та структурних порушень міокарда [94, 344, 364 425]. Тобто активність іонних каналів модулюється ліпідним мікросередовищем, а зміни в профілі мембрани жирних кислот ПОЛ призводить до порушення іонного транспорту [360]. У даному дослідженні були встановлені зміни осмотичної резистентності еритроцитів (ORE), що корелювали із різким зниженням показників вмісту ненасичених жирних кислот. Так, у щурів з АГ рівень ORE (за показником лізису еритроцитів в різних концентраціях NaCl) в

середньому у 2 рази перевищував цей же показник у нормотензивних щурів, що свідчить про надмірну мембранну проникність до іонів, що спричинювали їх гемоліз.

Для нормального функціонування еритроцитарних мембран та організму в цілому важливим є не тільки вміст жирних кислот, серед яких розрізняють насичені (НЖК) та ненасичені (ННЖК), а їх співвідношення. Разом з тим порушений обмін жирних кислот відмічали і в плазмі крові. У щурів з АГ в плазмі крові відмічено суттєве пониження насиченості ліпідного компонента на (31,4%) порівняно з показником у плазмі крові нормотензивних щурів за рахунок зменшення рівня пальмітинової кислоти на 35,3% та стеаринової на 22,4% ($p < 0,05$). При цьому рівень арахідонової кислоти збільшувався на 35,9%, ННЖК на 15,8%, ПНЖК на 26,3%. Загальний вміст насичених ЖК плазми крові був меншим від контрольних значень у лінії щурів WKY на 22,3% ($P < 0,05$). Загальний пул ННЖК і ПНЖК збільшився на 17,3% і 26,1%, головним чином за рахунок зменшення рівня пальмітинової та лінолевої кислоти (на 35,5% і 11,5%) разом з тим, рівень арахідонової кислоти збільшився на 35,9% ($P < 0,05$). Отримані дані перерозподілу плазмового рівня ЖК у щурів з АГ мають важливе значення для дослідження патогенезу артеріальної гіпертензії і можуть пояснити збільшення артеріального тиску у дослідної групи щурів, яке за нашими даними склало в середньому на 50,9% ($157 \pm 1,0$ мм рт. ст. у щурів з АГ і $104,4 \pm 5,5$ мм рт. ст. у нормотензивних щурів).

На тканинному рівні також встановлено перерозподіл НЖК та ННЖК. Деякі відмінності досліджуваних показників між органами у щурів з АГ можна пояснити їх метаболічною роллю в організмі. Як відомо, НЖК представлені в найбільшій кількості в тканинах і є ключовими в метаболізмі ліпідів, і, безумовно, зміни їх вмісту негативно позначаються на морфо-функціональному стані органів. На користь цього припущення свідчать наступні дані: по-перше, найвиразніше зменшення вмісту пальмітинової ЖК встановлено у серці – органі, основну масу якого складають найбільш енергозатратні клітини – кардіоміоцити; по-друге, в усіх досліджених органах щурів з АГ мітохондрії зазнають ультраструктурних змін, що

проявляється руйнацією внутрішніх та зовнішніх мітохондріальних мембран, поширеність та виразність яких у серці, нирці та печінці варіює.

Найбільш показовими розладами жирнокислотного обміну на тканинному рівні були зміни пальмітинової ЖК у групі НЖК та арахідонової – у групі ННЖК, які зазнали змін в усіх органах гіпертензивних щурів, що досліджувалися. Знижував рівень пальмітинової кислоти у плазмі крові на 35%. Кількість арахідонової кислоти збільшувалось у міокарді на 40%, у печінці на 30%, у плазмі крові на 30%. Сума насичених жирних кислот зменшувалось, у нирках та печінці на 25%. Підвищення рівня арахідонової ЖК на органному рівні можна пояснити підвищенням рівня синтезу ейкозаноїдів – речовин, що посилюють проникність плазматичних мембран, сприяють тромбоутворенню, приймають участь у запальних процесах.

Однією з причин збільшення вмісту арахідонової ЖК на клітинному рівні може бути як підвищене її утворення у цитоплазмі клітин, так посилення її вивільнення з фосфоліпідів плазматичних мембран. Останнє відбувається за допомогою фосфоліпази А₂, одним з факторів активізації якої є підвищена концентрація Ca^{2+} у клітині [178, 332]. У серці та нирках збільшення арахідонової кислоти відбувається, в основному, внаслідок її утворення із мембранних фосфоліпідів. Причому більш виражений цей процес у серці, де при АГ кальцієвий обмін суттєво порушений. На нашу думку, в печінці задіяні обидва шляхи надлишкового утворення арахідонової ЖК. На користь цього вказують декілька фактів. По-перше, в печінці відмічається значуще зменшення вмісту лінолевої ЖК – кислоти, яка є обов'язковим попередником арахідонової ЖК, тоді як у серці та нирках її вміст не змінюється. По-друге, саме в печінці відбувається основний синтез поліненасичених ЖК. За отриманими результатами у печінці змінюється вміст усіх ННЖК, що досліджувалися, і більшість НЖК. Це може бути обумовлено тим, що синтез більшості ЖК та їх перетворення із насичених в ненасичені відбувається в мікросомах та мітохондріях клітин печінки [198, 323, 405]. Тобто, в серці, нирках та печінці зміни у співвідношенні ННЖК при гіпертонії, хоча і

носять однакову спрямованість, але мають свої особливості, що обумовлено, в першу чергу, різницею ферментного складу тканин.

Ще однією причиною збільшення рівня арахідонової ЖК у органах щурів з АГ може бути неможливість взаємодії цієї кислоти з білковими комплексами іонних каналів, білками екзо- та ендоцитозу через оксидну модифікацію білків (тобто порушення їх конформації). До числа таких білків можуть входити і білки-переносники жирних кислот, які захищають клітини проти надмірного зростання вмісту арахідонової ЖК [217, 247, 262]. Арахідонова кислота, входячи до складу фосфоліпідів плазматичних мембран, взаємодіє з білковими комплексами іонних каналів, сигнальними білками, білками екзо- та ендоцитозу [217]. Особливо важливу роль даний метаболіт виконує у структурній організації зовнішньої та внутрішньої мембрани мітохондрій, оскільки вони формують перимітохондріальний простір, в якому створюється трансмембранний потенціал. Останній є ключовим чинником для реалізації окисного фосфорилування АДФ, тобто синтезу макроергічного джерела клітинної енергії – АТФ.

При виконанні біохімічних досліджень увага була зосереджена на змінах жирнокислотного обміну, прооксидантному та антиоксидантному профілі (ОМБ), енергетичному обміні (лактат, АТФ, АДФ, АМФ). На користь цих метаболічних показників вказують результати досліджень інших авторів. Зокрема, одним з патогенетичних чинників розвитку гіпертензії і ішемічної хвороби серця є порушення обміну жирних кислот. У клінічних дослідженнях були встановлені збільшення окиснення ліпопротеїдів, активність ферментативних ланок антиоксидантної системи (супероксиддисмутази, каталази) і підвищення рівня проміжних продуктів обміну ЖК (малонового діальдегіду), рівень яких збільшувався відповідно до вікових категорій хворих [114]. В інших наукових працях показано, що у осіб з АГ, ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю порушується утилізація міокардом жирних кислот [288]. Порушення обміну насичених (НЖК) і ненасичених жирних кислот (ННЖК) мають політропний негативний вплив на метаболічні процеси. У першу чергу, це стосується роз'єднання окисного фосфорилування, функціонування

мітохондріальних ферментів, трансмембранного транспорту [50,483]. Останні впливають на ендотеліальну функцію і скорочення гладком'язових клітин і кардіоміоцитів. Це свідчить про те, що дисбаланс обміну жирних кислот відіграє важливу роль у формуванні АГ та атеросклерозу.

Іншим результатом метаболізму арахідонової ЖК є утворення вільних кисневих радикалів, що за умов високих концентрацій цієї ЖК викликає підвищення ПОЛ [96] і спостерігається у щурів з АГ. Разом з тим, ЖК є постійними субстратами для ПОЛ радикалами (активними формами кисню, пероксинітрином). Існує взаємозв'язок між процесами перекисного окиснення і вмістом жирних кислот в органах і системах. Для забезпечення функціонального складу клітин суттєве значення має співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот у фосфоліпідах клітинних мембран. Поліненасичені жирні кислоти дуже чутливі до перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) як будівельного матеріалу мембран клітин. Вважається, що збільшення концентрації продуктів окислювальної модифікації (наприклад, білків та ліпідів (МДА, дієнові кон'югати) є одним з ранніх внутрішньоклітинних індикаторів пошкодження функціональних макромолекул. Зміст продуктів спонтанної окисної модифікації мітохондріальних білків (АФГ і КФГ) достовірно вище у всіх досліджуваних органах щурів з АГ порівняно з контролем. Тобто ці дані вказують на те, що у мітохондріях при гіпертензії підвищується прооксидантний потенціал мітохондрій, тобто розвивається мітохондріальна дисфункція, наслідком якої є інтенсивна генерація активних форм кисню (АФК), що веде до подальшого та більш прогресуючого пошкодження білків і ліпідів як самих мітохондрій, так і інших клітинних компонентів.

Важливою рисою процесів ПОЛ є їх висока чутливість до змін у складі компонентів окиснення, посилення процесів окиснювальної люмінесценції та вмісту продуктів, які реагують з тіобарбітуровою кислотою (в першу чергу МДА), можливість зниження активності антиоксидантного захисту. Зміни жирнокислотного складу в міокарді висвітлюють генотипічну та фенотипічну перебудову ліпідного обміну, що відзначають у щурів з АГ. Адже метаболізм

жирних кислот в організмі є однією з найшвидших реакцій, що реагує на патологічні зміни метаболізму і функції [69].

Вміст ЖК в органах щурів з АГ тісно пов'язаний з процесами β -окиснення ліпідів, які проходять в мітохондріях більшості клітин. Внаслідок цих процесів, з одного боку, утворюються молекули АТФ, а з іншого – подовжуються ланцюги існуючих жирних кислот і відбувається перетворення НЖК в ННЖК. Основним субстратом для таких перетворень є пальмітинова ЖК. Власне тому зменшення її кількості корелює із змінами кількості АМФ-АДФ-АТФ (зміщення кількості макроергічних молекул від АТФ у бік АМФ), що достовірно показано у наших дослідженнях. Одночасно відмічено зменшення концентрації лактату, який може використовуватися як енергетичний субстрат в умовах дефіциту АТФ, що можна розцінювати як прояв вторинної мітохондріальної дисфункції. Так, у міокарді щурів з АГ встановлено зменшення вмісту пальмітинової ЖК на 27,9%, у плазмі крові – на 36,8%, а в інших досліджуваних органах зареєстровано схожу тенденцію на рівні 4-7%. Відповідно до цього, концентрація АТФ у мітохондріальній фракції серця щурів з АГ становила $1,401 \pm 0,058$ мкмоль/г тканини, що було майже удвічі менше, ніж у контрольних (нормотензивних) тварин.

Нормальне функціонування двох незалежних, але функціонально зв'язаних мітохондріальних процесів – трансмембранний транспорт протонів і фосфорилування АТФ – забезпечує повну утилізацію вільних протонів у цих реакціях. І, навпаки, за умов порушення структурної або функціональної організації мітохондріальної мембрани, і в першу чергу внутрішньої, відбувається неконтрольована гіперпродукція вільних радикалів. Ключова роль у цих процесах належить супероксиду, NO і їх агресивній формі пероксинітриту, що сприяє відкриттю гігантської пори мітохондрій. Мітохондріальна NO-синтаза є важливим джерелом NO, значно активується у відповідь на різні патологічні стани, у результаті утворення пероксинітриту нітрозилуються ферментативні системи мітохондрій та акцептори протонів (цитохром С) в мітохондріях, що призводить до зміни їх функцій, зокрема, порушується перенесення електронів в дихальному ланцюгу і нефосфорилуються АМФ і АДФ. Надлишок АФК спричинює окиснення

радикальних груп ЖК і вуглеводів, білкових молекул, нуклеїнових кислот, пригнічує ферменти, відповідальні за антиоксидантний захист, зокрема каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, активність яких за нашими даними зменшувалася в середньому на 50-70%. Крім того, пальмітинова кислота впливає на мітохондріальну проникність завдяки спроможності індукувати відкриття Ca^{2+} -залежних неселективних пор у ліпідній мембрані мітохондрій, що приводить до набряку останніх. Зв'язування з Ca^{2+} знижує насиченість пальмітинової ЖК, тим самим зменшуючи її кількість в клітині. Це співпадає з отриманими результатами щодо збільшення ступеня відкриття мітохондріальних пор в ізольованих мітохондріях міокарда щурів з АГ, у яких $\Delta E = 0,163 \pm 0,011$ проти $\Delta E = 0,018 \pm 0,001$ в контролі ($p < 0,05$).

Іншим наслідком розладів кальцієвого обміну є порушення скоротливої функції міокарда та гладком'язових клітин кровоносних судин. Так, порушений кальцієвий транспорт кардіоміоцитів при артеріальній гіпертензії, викликаний змінами функціонування кальцієвих каналів, їх проникності, порушує реалізацію формування актин-міозинових комплексів, тим самим змінюючи силу серцевих скорочень, а затримка їх переходу в каналці саркоплазматичної сітки через звуження останніх, яке спостерігається в наших дослідженнях у щурів з АГ, перешкоджає розслабленню міофібрил, тобто спричинює перескорочення кардіоміоцитів, що було підтверджено на ультраструктурному рівні.

Роботи останніх років свідчать, що джерелом продукції вільних радикалів у міокарді є не лише метаболічна дисфункція мітохондрій, але і надмірна продукція оксиду азоту. NO у міокарді та гладком'язових клітинах судин виконує роль посередника у реалізації клітинного скорочення. У кровоносних судинах основним продуцентом NO є ендотелій. Ендотеліальна дисфункція синтезу NO при гіпертонічній хворобі є досить дослідженою і дозволила нам пояснити складне патогенетичне коло розвитку гіпертензії у щурів з АГ. Надмірний синтез в кардіоміоцитах та ендотеліоцитах оксиду азоту, який є клітинним месенджером і відіграє ключову роль у регуляції серцевої функції, дуже важлива, тому що він має короткий час напіврозпаду, внаслідок чого ефекти NO локалізовані поряд з місцем

його синтезу. Субстратом для синтезу NO, є синтаза оксиду азоту, яка локалізується в кавеолах сарколеми і Т-каналців, саркоплазматичному ретикулуму і мітохондріях. Проте NO, реагуючи з АФК перетворюється у більш цитотоксичний метаболіт – пероксинітрит, який погіршує прооксидантний профіль цитоплазми клітин і тим самим різко збільшує темпи ПОЛ, що завершується порушенням цілісності клітин і клітинною загибеллю [208, 363, 480, 377].

Таким чином, порушення метаболізму НЖК і ПНЖК має значні негативні наслідки для нормального функціонування органів та систем не лише на метаболічному (синтезі ліпідних попередників, інших ЖК), енергетичному рівні (синтез АТФ у реакціях β -окиснення), але і на цитопатологічному рівні (ВРПОЛ спричинює порушення цілісності мітохондріальної та клітинної мембрани) і носить генералізований характер. На нашу думку зниження рівня НЖК можна пояснити змінами синтезу АТФ, а зростання рівня ННЖК і ПНЖК - інтенсифікацією окисних процесів і зміною проникності мембран. Проте результатом метаболізму арахідонової кислоти є утворення вільних радикалів, що за умов високих концентрацій може призвести до фізико-хімічних змін ліпідних мембран, в першу чергу ендотеліальної і гладком'язової дисфункції, тобто функціональних розладів серцево-судинної системи. У кінцевому рахунку всі вищевказані метаболічні порушення завершуються клітинною загибеллю, що реалізується, головним чином, шляхом некрозу і, як наслідок, формуванням стійкої поліорганної дисфункції. Більшість цих тверджень знайшли своє відображення на ультраструктурному рівні міокарда в експериментальних щурів.

Порівняльний аналіз ультраструктурних і морфометричних показників кардіоміоцитів дозволив встановити деякі особливості структурних змін у передсерді і шлуночку серця щурів. Як, відомо, досліджувані камери серця мають свої організаційні особливості. Так, кардіоміоцити правого передсердя синтезують та накопичують електроннощільні гранули – передсердний натрійуретичний гормон. Гормон є ефективним вазодилататором, регулює водно-електролітний обмін і виділяється у відповідь на збільшення кров'яного тиску. Із власних результатів досліджень встановлено, що рівень продукції відповідних

гормонвмісних гранул у правому передсерді достовірно було менше порівняно з контрольним показником, кількість гранул була майже у 3,5 рази меншою.

В міокарді правого передсердя щурів з АГ була різко знижена як кількість кардіоміоцитів, які містять передсерді секреторні гранули, так і їх число в цих клітинах. Слід відмітити, що суттєве зменшення числа гранул в кардіоміоцитах у проведених дослідженнях супроводжувалось перерозподілом співвідношення різних типів гранул: у щурів з АГ, на відміну від контрольних тварин, переважав третій тип гранул, тобто гранул, з яких дифундує пептид. Це може бути ознакою того, що у щурів з АГ процеси секреції переважають над синтезом гормону. Гранули I та II типу, тобто юні гранули, тільки сформовані (I тип) та зрілі, що відповідають за депонування гормону (II тип), були зменшені не тільки у кількості, а й розмірах. Це дає підставу припустити, що відбувалося секреція пептидів, які не встигали дозрівати. Підтвердженням цього є наявність у зоні розташування таких гранул значного числа фагосом, які елімінували неповноцінні пептиди. Порушення синтезу ПНУП може бути обумовлено змінами внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу, яке притаманне гіпертензивному стану, так як відомо, що саме кальційзалежні механізми мають важливе значення для формування та дозрівання гранул [498,557,552]. На думку дисертанта, перерозподіл гранул пов'язаний з одночасним розвитком двох незалежних явищ: дегрануляції кардіоміоцитів у відповідь на високий тиск з метою його нормалізації і дистрофічних змін міокарда при метаболічних розладах, тобто порушеної гормонсинтезуючої функції. Зважаючи на ці факти, були проаналізовані ультраструктурні прояви дистрофічних змін міокарда та їх порівняння з групами медикаментозного лікування.

Результати електронної мікроскопії засвідчили ознаки вогнищевого набряку і вакуолізації цитоплазми кардіоміоцитів лівого шлуночка, зменшення елементів ендоплазматичної сітки, дезорганізацію системи Т-трубочок, що є функціональними одиницями кардіоміоцитів у реалізації провідності потенціалу дії і пояснює природу порушеної скоротливої функції міокарда.

У цитоплазмі кардіоміоцитів встановлено зменшення щільності скоротливих міофібрил, порушення ультраструктурної організації саркомерів, фокальне

перескорочення саркомерів у лівому шлуночку та розслаблення у правому передсерді, що також є морфологічним проявом функціональних розладів міокарда. Разом з тим, ступінь ушкоджень скоротливих елементів визначався відділом серця і був більш вираженим у шлуночкових кардіоміоцитах. Слід зазначити, що міокард передсердя відноситься до трабекулярного типу і має меншу щільність розташування кардіоміоцитів, ніж у шлуночках, що обумовлено їх меншим внеском у скоротливу функцію серця порівняно з шлуночком. Це ж відображується і на вмісті міофібрил та мітохондрій, об'ємна щільність яких значно вища в кардіоміоцитах шлуночків, ніж у правому передсерді.

Функціональні одиниці енергообміну кардіоміоцитів – мітохондрії – також зазнали кількісних та структурних змін. Як відомо, мітохондрії – це динамічні структури, злиття та поділ яких відіграють важливу роль в їх біоенергетичній функції [379]. Збільшення розмірів та зменшення їх кількості може бути пов'язано з їх набряком та руйнацією. Нерівномірні зміни розмірів та кількості мітохондрій, а також варіабельність їх ультраструктури, дають підставу вважати, що у щурів з АГ на фоні злиття частки мітохондрій, що є проявом компенсаторних процесів, гіпертрофія відбувається внаслідок їх набряку і є ознакою деструктивно-дистрофічних процесів. У порівняльному аспекті функціональних особливостей міокарда у кардіоміоцитах правого передсердя відмічено фрагментацію мітохондрій, а у лівому шлуночку – набряк та деструкцію органел. Збільшення кількості скорочених саркомерів у лівому шлуночку і їх розслаблення у правому передсерді можна розглядати як прояв структурно-функціональної компенсації у відповідь на навантаження.

Ультраструктурні ушкодження міокарда, як правило, були мозаїчними, основними проявами яких були “темні” і “світлі” кардіоміоцити. Більшість “темних” передсердних кардіоміоцитів за стереометричними даними перебувала в стані розслаблення, а “світлі” - в стані деструкції скоротливих міофібрил. Вказані зміни є проявом стадійності дистрофічних змін кардіоміоцитів.

На відміну від цього у щурів з АГ стромальні елементи міокарда не мали ознак виражених патологічних змін. Гемокапіляри були без стазу,

периваскулярного набряку, в ендотелії реєстрували всі характерні для них структурні маркери, лише на люменальній поверхні поодиноких ендотеліоцитів відмічено фокальну гофрованість з ознаками мікроклазматозу. Периваскулярний інтерстицій був без ультраструктурних проявів ушкоджень.

Таким чином, проведений порівняльний аналіз ультраструктури міокарда нормо- і гіпертензивних щурів показав морфологічні основи функціональних розладів правого передсердя і лівого шлуночка, перерозподіл скоротливих елементів та мітохондрій в кардіоміоцитах лівого шлуночка. Ультраструктурні порушення кардіоміоцитів гіпертензивних щурів полягали в розвитку дифузного набряку кардіоміоцитів, розпаді одних міофіламентів і перескороченні інших. В свою чергу, порушення ультраструктури мітохондрій пояснюють розлади енергетичного обміну, що лежать в основі електролітного обміну та набряку кардіоміоцитів з одночасним збільшенням продуктів проміжного обміну – лактату, низькоергічних аденілових нуклеотидів. Відмічені структурні та метаболічні розлади міокарда являються терапевтичними мішенями для лікування артеріальної гіпертензії та профілактики кардіоміодистрофії.

Установлено що ефективний антигіпертензивний препарат повинен володіти доведеним механізмом дії і впливом на кінцеві патогенетичні ланки гіпертензії, не мати негативних метаболічних ефектів (обмін глюкози, інсулінорезистентність, дисліпідемія) і бажано мати органопротекторну дію (кардіо-, нефро-, вазопротекторною).

Оптимізувати фармакотерапію АГ можна шляхом комплексного застосування антигіпертензивних та метаболічних препаратів.

У даний час основним об'єктом уваги нейрофізіологів, фармакологів і клініцистів є ендотелій судин, який вважається як органом-мішенню для артеріальної гіпертонії, атеросклерозу, цукрового діабету, мозкового інсульту, так і важливим компонентом в патогенезі даних захворювань. Однак, в даний час немає препаратів з доведеною ендотелійпротективною дією. Майбутнє за препаратами, що володіють не тільки нейро- або кардіопротективною дією, але і опосередкованим позитивним впливом на ендотеліальну функцію.

Суттєву зацікавленість для фахівців може представляти комплексне лікування ендотеліальної дисфункції при серцево-судинній патології, у разі коли реперфузійна, антитромботична і кардіо- та нейропротективна терапія буде поєднуватися із застосуванням також препаратів-коректорів порушень функцій ендотелію. У зв'язку з вищевикладеним, актуальним є створення ендотеліопротекторів, механізми дії яких направлені на поліпшення метаболізму, нормалізацію тіол-дисульфідної рівноваги, є природними донорами оксиду азоту і активаторами ендотеліального ізофермента NO-синтази, які містять у своїй структурі тіольні групи, а також афінно очищені антитіла до ендотеліальної NO-синтази, що було продемонстровано на експериментальних моделях цереб्रो-васкулярних патологій.

На сьогодні ендотеліопротективний ефект прогнозується у тіотриазоліну та L-лізину есцинату. З метою створення ефективного метаболітотропного ендотеліопротектора співробітниками НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, було синтезовано сполуку (S)-2,6 діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат (робоча назва ангіолін), що поєднує у своїй структурі фрагменти молекул тіотриазоліну і L-лізину есцинату. Ангіолін проявляє ендотеліопротективні властивості, обумовлені його здатністю регулювати утворення NO, зменшувати утворення пероксинітриту і гомоцистеїну, підвищувати активність супероксиддисмутази і NO-синтази, збільшувати збереження відновлених тіольних груп і L-аргініну.

Враховуючи вищевикладені властивості препарату, планується його широке застосування при серцево-судинних захворюваннях з метою корекції ендотеліальної дисфункції й енергетичного метаболізму головного мозку і міокарда, зменшення оксидативного стресу. Ангіолін планується застосовувати в комплексній нейропротективній терапії черепно-мозкових травм, мозкових інсультів, дисциркуляторної енцефалопатії I і II ст., корекції наслідків мозкових інсультів, лікуванні токсичної (в т.ч. алкогольної) і гіпоксичної енцефалопатії при гострих і хронічних отруєннях ЦНС й інфекційному ураженні мозку.

Препарат підвищує біодоступність NO, здатний покращувати його транспортування до клітин-мішеней при порушенні функції ендотелію судин головного мозку і міокарда. Ангіолін підвищує щільність ендотеліоцитів капілярної сітки кори головного мозку і судинної стінки судин мозку, підвищує вміст РНК в ядрах ендотеліоцитів, збільшує щільність проліферуючих ендотеліоцитів в цих судинах на тлі підвищення концентрації васкулоендотеліального фактора росту (VEGF), активує глутатіонову ланку тіол-дисульфідної системи і підвищує активність глутатіонпероксидази та глутатіонтрансферази, знижує накопичення маркерів оксидативного і нітрозуючого стресу [124].

У літературі відсутні дані про вплив ангіоліну за умов спільного застосування з антигіпертензивними препаратами у щурів з АГ, що обумовило доцільність проведеного вивчення поєднаного його застосування з антигіпертензивними засобами.

Проведений ультраструктурний та морфометричний аналіз міокарда лівого шлуночка щурів з АГ після 60-ти добового застосування елгацину показав, що цей препарат, хоча і не знижує підвищений артеріальний тиск у щурів з АГ, має цитопротекторну дію. Це проявлялося зменшенням ступеня та числа перескорочених саркомерів міофібрил, збереженням ультраструктури мітохондрій. В основі цього можуть бути нормалізація конформації актинових та міозинових філаментів, відновлення рівня продукції АТФ [324, 356, 429, 419]. Також ми відзначали зменшення числа дистрофічно-деструктивних мітохондрій, збільшення концентрації АТФ та пальмітинової кислоти у щурів з АГ. Механізм дії елгацину можна пояснити наступними фактами. Елагова кислота нейтралізує вільні радикали [327]. Завдяки поліфенольній природі, ця сполука, вбудовуючись у гідрофобну фазу мембран, впливає на структуру плазматичної мембрани. У мітохондріях елагова кислота, запобігаючи утворенню мітохондріальних карбонільних білків та перекисному окисленню ліпідів, інгібує мітохондріальний окислювальний стрес, чим сприяє відновленню мембран та зменшенню мітохондріальної дисфункції [414]. Нормалізуючи стан мітохондріальних мембран,

елгацин позитивно впливає на процеси злиття-поділу мітохондрій, врівноваженість яких відіграє важливу роль у біоенергетичній функції [225].

Різноманітний спектр фізіологічної активності та безпечність елгоцину та доступність вітчизняних рослинних джерел для промислового отримання стали обґрунтуванням пошуку, розробки та створення на їх основі нової групи антиоксидантних засобів [138].

Антисупероксидрадикальний ефект елгацину реалізується, як завдяки прямим антирадикальним властивостям, так і, більшою мірою, опосередковується антиксантинооксидазним ефектом. Співставлення механізмів антиоксидантної дії елгоцину та відомих антиоксидантів кверцетину і силібору показало, що останні виявляють менше виражену активність. Порівняння терапевтичної ефективності елгоцину дало змогу застосовувати його, як противиразковий засіб при виразкових захворюваннях органів шлунково-кишкового тракту з метою превентивного антиоксидантного захисту. Застосування елгацину вважається більш прийнятним для фармакокорекції хронічних уражень печінки та як кардіопротекторного антиоксидантного засобу. Результати проведених фармакологічних досліджень виступають обґрунтуванням доцільності створення нової групи вітчизняних антиоксидантів природного походження на основі елаготанінів, а також застосування їх у медичній практиці [175].

Ще однією стороною позитивного впливу елгацину на міокард лівого шлуночка серця щурів з АГ є здатність елагової кислоти знижувати ступінь ендотеліальної дисфункції [234], яка розвивається при артеріальній гіпертензії за умов оксидантного стресу [477]. Після застосування елгацину у щурів з АГ спостерігається збільшення кількості кровоносних мікросудин, серед яких значну частину складають найдрібніші – капіляри, тобто відбувається новоутворення гемомікросудин, ендотеліальне устінка яких має ультраструктурні ознаки активних трансендотеліальних процесів. За деяких умов елагова кислота активує ангіогенез та знижує ендотеліальну дисфункцію [478], що в цілому позитивно впливає на органну перфузію.

Дія іншого активного антиоксиданта ангіоліну проявлялася у зменшенні набряку цитоплазми кардіоміоцитів, частковому відновленні ультраструктури мітохондрій. У лівому шлуночку переважна більшість кардіоміоцитів мають ознаки пошкодження ультраструктури різного ступеня вираженості. Насамперед ці зміни стосувалися скоротливого та енергетичного апаратів кардіоміоцитів. Навіть у клітинах, де саркомери були відновленими, реєстрували фокальну деструкцію міофібрил, особливо у ділянках їх контрактур.

Узагальнюючи результати електронної мікроскопії міокарда щурів АГ, можна стверджувати про цитопротекторний вплив ангіоліну за умов АГ. Кардіопротекторну й антиаритмічну активність флавоноїдів доведено й іншими авторами, котрі вважали, що в основі цього ефекту лежить інгібування пероксидації та продукції вільних радикалів [62, 157]. Ультраструктурним проявом цитопротекторної дії ангіоліну було збільшення кількості органел метаболітного плану, каналців ендоплазматичної сітки, рибосом та полісом, розміщених у зоні відновлення скоротливих міофібрил. Внутрішньоклітинний набряк зменшився порівняно з показниками гіпертензивних щурів, хоча у частини кардіоміоцитів міофібрили залишились у перескороченому стані. Слід зазначити про появу новоутворених каналців гранулярної та гладкої ендоплазматичної сітки. Всі ці морфофункціональні показники свідчать про регенераторні процеси кардіоміоцитів, активізовані ангіоліном. На нашу думку, цитопротекторна дія елгацину була обумовлена пригніченням продукції АФК та зменшенням пероксидації біологічних мембран.

Під впливом гіпотензивних препаратів зменшувався рівень дистрофічних змін кардіоміоцитів правого передсердя та лівого шлуночка. Введення периндоприлу, небівололу, індапаміду і ніфедипіну в значній мірі сприяло збільшенню числа гормонвмісних гранул, їх кількісне співвідношення наближалось до контрольних значень, проте не досягало рівня нормотензивних щурів. Відновлення гормонпродукуючої функції правого передсердя під впливом периндоприлу відбувалось в більшій мірі, ніж при застосуванні небівололу. Це, можливо, пов'язано з тим, що периндоприл, як блокатор АПФ, безпосередньо діє

на продукцію реніну, тоді як небіволол опосередковано діє через ендотеліальну активацію. У правому передсерді щурів з артеріальною гіпертензією збільшувалась кількість гранул передсердного натрійуретичного пептиду, як при монотерапії небівололу так і в комбінаціях в середньому на 150%.

За умов застосування периндоприлу у лівому шлуночку майже не спостерігалися ділянок з ультраструктурними ознаками перескорочення міофібрил, які були розповсюджені у нелікованих щурів з АГ. Нормалізація процесів скорочення та розслаблення міофібрил обумовлена зменшенням числа деструктивно змінених міофібрил, про що свідчить підвищення їх об'ємної щільності. Відновлення кількості ЖК позитивно впливало на скоротливий апарат міокарда у вигляді зменшення перескорочення міофібрил і збільшення середньої довжини саркомерів у лівому шлуночку щурів з артеріальною гіпертензією при застосуванні периндоприлу на 17,2%, периндоприлу з ангіоліном на 28,7%, з елгацином на 24%. Об'ємна щільність міофібрил при застосуванні периндоприлу відновлювалася на 20,6%. Метаболічний препарат елгоцин за сумісного застосування з периндоприлом у щурів з артеріальною гіпертензією підвищував цей показник до 32,7%.

Відмічені зміни можуть викликатися декількома причинами. Однією з них є нестача молекул АТФ, наслідком чого є утворення жорстких зв'язків між актиновими та міозиновими нитками, що ускладнює їх розслаблення [82]. Пояснити причини порушення синтезу АТФ, а саме майже двократне зменшення рівня АТФ, можна декількома чинниками. Це можуть бути з одного боку, деструктивні зміни в частині мітохондрій, а з іншого – зниження вмісту основного субстрату для утворення молекул АТФ – пальмітинової кислоти. Ще однією причиною розвитку контрактур може бути накопичення надлишку Ca^{2+} у цитозолі в наслідок деструкції каналців саркоплазматичної сітки, що виконує функцію депонування цих іонів. З іншої точки зору, нормалізацію прооксидантного статусу кардіоміоцитів пояснює відновлення ультраструктури та кількості перинуклеарних та міжфібрилярних мітохондрій.

У цьому ж контексті мітохондрії також є депо кальцію, тобто опосередковано препарат може впливати на кальцієвий обмін. Припущення, що периндоприл впливає на внутрішньоклітинний обмін кальцію, співпадає з даними про обмежене вивільнення кальцію з каналців саркоплазматичної сітки при блокаді ренін-ангіотензивної системи [235]. Периндоприл позитивно вплинув на стан мікроциркуляції міокарда правого передсердя і лівого шлуночка, збільшуючи кількість гемомікросудин загалом та мікропіноцитозних пухирців в ендотеліоцитах, які приймають участь у трансендотеліальному транспорті речовин, зокрема. Розширення просвіту, а також збільшення кількості гемомікросудин у міокарді лівого шлуночка з одночасною активацією процесів трансендотеліального транспорту в них сприяє зниженню ступеня ішемічного стану, який розвивається при тривалій нелікованій гіпертензії і який посилює енергодефіцит в кардіоміоцитах [82].

Хоча проведеними дослідженнями встановлено, що сумісне застосування периндоприлу з метаболічними препаратами не підсилювало антигіпертензивної дії у порівнянні з монотерапією периндоприлом, але така комбінація змінює проникливість клітинних мембран (на 23% зменшується показник осмотичної резистентності).

Відновлення ультраструктури саркомерів та запобігання їх деструкції при введенні досліджуваних препаратів можна пояснити нормалізацією співвідношення прооксидантних та антиоксидантних реакцій, тобто зменшенні оксидативного стресу у кардіоміоцитах зменшувався рівень окисної модифікації білків актоміозинових комплексів, зменшувався протеоліз.

Встановлено, що у міокарді щурів з артеріальною гіпертензією підвищується вміст насичених жирних кислот при застосуванні периндоприлу на 21,3%, а при сумісному застосуванні з елгацином на 33,7% ($P < 0,05$).

Периндоприл в значній мірі нормалізував процеси мітохондріальної фрагментації, запобігав їх патологічному набряку та поділу [195, 391]. Відомо, що для підтримки нормальної функції мітохондрій необхідні постійні процеси мітохондріального злиття і ділення, а їх урівноваженість є важливим механізмом

підтримки клітинного гомеостазу [230, 329]. Порушення балансу цих процесів у бік блокування злиття мітохондрій може привести до дисфункції клітин та розвитку серцевої недостатності [195, 391]. Унаслідок нормалізації скоротливого апарату зменшувалась площа зрізу мітохондрій у щурів з АГ при застосуванні периндоприлу на 37%, периндоприлу з ангіоліном на 30%, периндоприлу з елгацином на 44,4% ($P < 0,05$). Збільшують кількісну щільність мітохондрій кардіоміоцитів периндоприл з ангіоліном на 29%, периндоприл з елгацином на 47%. Периндоприл статистично достовірно не впливав на об'ємну щільність мітохондрій, що проявлялось у зменшенні їх об'єму на 11% на відміну від комбінації з ангіоліном та елгацином, які знижували дані показники на 19% та 22% відповідно.

Тобто, периндоприл, окрім безпосереднього гіпотензивного впливу, опосередковано покращував стан міокарда шляхом покращення енергозабезпечення, що в свою чергу попереджував дистрофічні зміни в лівому шлуночку, як при монотерапії, так і в комбінації з метаболічними засобами. Тому в обов'язковому застосуванні периндоприлу разом з метаболічними препаратами при фармакотерапії АГ немає потреби.

Введення небівололу мало аналогічний вплив на ультраструктуру міокарда. Позитивний вплив небівололу на праве передсердя відображався на відновленні ендокринної функції кардіоміоцитів, тобто збільшенні накопичення передсердних гранул I та II типів. Знижений, у порівнянні з контролем, їх відсоток, можливо, частково компенсується їх збільшеним розміром. Виведення цього гормону поза межі кардіоміоцитів регулюється розтягуванням кардіоміоцитів [457, 252]. Кількість в правому передсерді гранул натрійуретичного пептиду у щурів з артеріальною гіпертензією збільшувалась при монотерапії небівололом та комбінаціях з метаболічними засобами в середньому на 170%. На ультраструктурному рівні це проявлялось суттєвим зменшенням числа перескорочених саркомерів у кардіоміоцитах лівого шлуночка, що в свою чергу відображалось на цілісності міофібрил. Про це свідчить збільшення показника об'ємної щільності міофібрил, величина якого у щурів з АГ після прийому

небівололу наближалось до норми, хоча і не досягала контрольних величин. У той же час, до кінця не з'ясовано чи розтягнення передсердь безпосередньо впливає на секрецію гранул з натрійуретичним гормоном, чи діє через інші посередники (ендотелін, оксид азоту, ангіотензин II) [457, 436].

Окремі роботи вказують на те, що небіволл стимулює продукцію та виділення оксиду азоту, який, як відомо, має гемодинамічні ефекти та кардіопротекторну активність [363, 509]. Дослідження останніх років свідчать, що оксид азоту синтезується не тільки в ендотелії кровоносних судин [208], а й практично всіма серцевими типами клітин [479, 480, 495, 559]. Продукція в кардіоміоцитах оксиду азоту, який є клітинним месенжером і відіграє ключову роль у регуляції серцевої функції, дуже важлива, тому що він має короткий час напіврозпаду, внаслідок чого ефекти NO локалізовані поряд з місцем його синтезу [502]. Субстратом для синтезу NO, є синтаза оксиду азоту, яка локалізується в кавеолах сарколеми і Т-каналів, саркоплазматичному ретикулуму і мітохондріях [479, 559]. Тому нормалізація якісних та кількісних показників цих органел, яку ми спостерігали в кардіоміоцитах при введенні небіволлу, може опосередковано свідчити про відновлення синтезу NO і експресії синтази оксиду азоту, тим самим активуючи механізми розслаблення міокарда [495].

Позитивно вплинув небіволл і на енергетичну функцію кардіоміоцитів, внаслідок чого усі показники, що характеризують мітохондрії, не відрізнялися від контролю. Встановлено збільшення у порівнянні з нелікованими тваринами з АГ кількості мітохондрій при пропорційному зменшенні їх площі. Тобто, процеси злиття та поділу цих органел набули притаманної їм у контролі. Статистично достовірно зменшувалась площа зрізу мітохондрій міокарда у щурів з артеріальною гіпертензією, як при застосуванні небіволлу на 50% так і в комбінації з ангіоліном на 47,9% та елгацином на 45%. Збільшувалась кількісна щільність мітохондрій кардіоміоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією при застосуванні небіволлу на 53,5%, небіволлу з ангіоліном на 28,9%, небіволлу з елгацином на 35%. Об'ємна щільність мітохондрій кардіоміоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією при монотерапії небіволлом та в комбінації з

ангіоліном статистично не змінювалась. Це позитивно відображалось на виробництві АТФ, нестача якого також позначалось на скоротливій функції кардіоміоцитів. Слід відмітити, що небіволол в більш повній мірі нормалізує стан мітохондрій, ніж периндоприл. Це можливо, пов'язано із спроможністю небівололу нормалізувати синтез NO, нестача якого викликає зміни активності ферментів мітохондрій та розвиток вторинної мітохондріальної дисфункції [78]. Крім того, небіволол видаляє реактивні форми кисню шляхом взаємодії з вільними радикалами, тим самим зменшуючи надмірне його виробництво і окисний стрес, який розвивається на тлі гіпертонії [239, 373, 541].

Небіволол знижував артеріальний тиск у щурів з артеріальною гіпертензією на 11%, комбіноване застосування його з метаболічними засобами не підсилювало антигіпертензивної дії у порівнянні з монотерапією. Знижувалась осмотична резистентність еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією при застосуванні небівололу на 22,3%. За сумісного застосування з метаболічним засобом «ангіолін» дані показники відновились до 31,7%. Небіволол при застосуванні у щурів з АГ підвищував у міокарді показники суми насичених жирних кислот на 58,4%, що на 23 % більше ніж у порівнянні з нормотензивними щурами. Зменшувалась кількість у міокарді під впливом ненасичених жирних кислот небівололу на 21,3%, що на 12% менше, ніж у нормотензивних щурів. Комбінований вплив небівололу з елгацином або ангіоліном нормалізував показники насичених та ненасичених ЖК до контрольних величин нормотензивних щурів у порівнянні з монотерапією небівололом. Перерозподіл ЖК при застосуванні небівололу можна пояснити тим, що при збільшенні кількості оксиду останній вступає в реакцію з активними формами кисню, що призводить до утворення потужного цитотоксичного метаболіта та прооксидантного ефекту також в наслідок збільшення перекисного окиснення ліпідів [208, 363, 480, 377]. Збільшувалась середня довжина саркомерів в лівому шлуночку щурів з артеріальною гіпертензією під дією небівололу на 22%, але при застосуванні небівололу з ангіоліном довжина збільшувався на 32,1%, а лікування небівололом з елгацином до 29%. Об'ємна щільність міофібрил статистично достовірно не відновлювалась при застосуванні небівололу у

порівнянні до контрольних показників АГ, але за сумісного застосування з ангіоліном та елгацином дані показники збільшувались на 25,7% та на 27,2% відповідно ($P < 0,05$).

Тобто, електронномікроскопічний аналіз показав, що небіволол подібно периндоприлу, знижуючи підвищений у щурів з АГ артеріальний тиск, позитивно впливав на ультраструктуру міокарда як лівого шлуночка, так і правого передсердя, але незмінював об'ємну щільність міофібрил та стану і кількості ЖК, що обґрунтовує застосування метаболічних препаратів ангіоліну та елгацину. При сумісному застосуванні небівололу з елгацином внаслідок гальмування утворення активних форм кисню і зменшення інтенсивності окиснення ліпідів відновились показники ЖК та об'ємної щільності міофібрил міокарда щурів з АГ.

Вплив ніфедипіну на ультраструктурному рівні проявлявся на частковому відновленні синтетичної функції ПНУП правого передсердя, незначному збільшенні щільності скоротливих міофібрил. Відновлення вмісту міофібрил після застосуванні ніфедипіну у щурів з АГ відбувалося в більшій мірі, ніж мітохондрій, співвідношення їх об'ємів залишалося значно нижчим, ніж у контролі. Показники об'ємної щільності мітохондрій залишалися без змін, що вказує на прогресуючий набряк збережених мітохондрій. Реєстрували помірний інтерстиційний набряк, щільність інтактних мікросудин була меншою порівняно з контролем та групами тварин, яким вводили периндоприл та небіволол.

Отримані дані електронної мікроскопії вказують на те, що селективний інгібітор Ca^{2+} -каналів L-типу ніфедипін лише частково вплинув на ультраструктурні показники дистрофічних змін, а сумарний ефект був суттєво меншим порівняно з іншими гіпотензивними препаратами. Сумісне застосування ніфедипіну з метаболічними препаратами не підсилювало антигіпертензивний ефект у порівнянні з монотерапією. Ніфедипін не впливав на показники осмотичної резистентності еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією лише при сумісному застосуванні з ангіоліном та елгацином знижувався відсоток гемолізу на 15,1% та 31,4% відповідно ($P < 0,05$). Також ніфедипін не впливав на показники суми насичених жирних кислот у міокарді. Комбіноване застосування ніфедипіну з

ангіоліном підвищувало дані показники на 37,4%, ніфедипіну з елгацином на 26,9%. Кількість ненасичених жирних кислот у міокарді щурів з артеріальною гіпертензією дещо зменшувалась лише при комбінації ніфедипіну з елгацином. Збільшувалась середня довжина саркомерів в лівому шлуночку щурів з артеріальною гіпертензією, як при застосуванні ніфедипіну на 22,9%, так і при застосуванні ніфедипіну з ангіоліном та ніфедипіну з елгацином в середньому на 24%. Відновлення об'ємної щільності міофібрил у щурів з артеріальною гіпертензією відбувалось лише за сумісного застосування ніфедипіну з ангіоліном та ніфедипіну з елгацином в середньому на 27%. Площа зрізу мітохондрій у щурів з артеріальною гіпертензією зменшувалась при застосуванні ніфедипіну на 25%, а при застосуванні ніфедипіну з ангіоліном на 40,7%. Кількісна щільність мітохондрій кардіоміоцитів щурів з АГ при застосуванні ніфедипіну статистично не змінювалась, але сумісно з ангіоліном та елгацином збільшувала на 19% та 24,3%, відповідно. Також збільшувалась кількість в правому передсерді гранул передсердного натрійуретичного пептиду у щурів з артеріальною гіпертензією при застосуванні ніфедипіну на 90%, ніфедипіну з ангіоліном на 120%, ніфедипіну з елгацином на 110% ($P < 0,05$).

Це обґрунтовує доцільність комбінації антагоністів кальцію при АГ з метаболічними препаратами ангіоліном та елгацином. Елагова кислота в наслідок нормалізації мітохондріальних мембран, вмісту ЖК нейтралізує вільні радикали [327], впливає на процеси злиття та поділу мітохондрій, чим відновлює ендотеліальну дисфункцію [225, 234, 414, 478], що доповнює ефекти антигіпертензивних препаратів.

Застосування індапаміду позитивно впливало на ультраструктуру міокарда лівого шлуночка щурів: зменшувалась кількість кардіоміоцитів з саркомерами без ознак перескорочення, збільшувалась щільності неушкоджених міофібрил, відновлювалась ультраструктура мітохондрій. Разом з тим, у кардіоміоцитах правого передсердя відзначали кардіоміоцити з видовженими саркомерами, незначні збільшення щільності гормонвмісних гранул, відновлення ультраструктури мікросудин. Реєстрували прояви активного трансцелюлярного

транспорту, на що вказує значне число мікропіноцитозних везикул. Лише незначна кількість ендотеліоцитів мала ділянки лізису та набряку цитоплазми. Встановлено зменшення периваскулярний набряк на деструкції структурних елементів інтерстиційного простору. В цілому дані електронної мікроскопії засвідчили лише часткове відновлення міокарда під впливом індапаміду.

Антигіпертензивний ефект індапаміду обумовлений декількома чинниками. Індапамід, накопичуючись в судинній стінці, гальмує вхід йонів кальцію в гладком'язову клітину судин, що приводить до зменшення в них внутрішньоклітинного кальцію і зниження судинного опору. Препарат стимулює синтез судинорозширювальних простагландинів, що сприяє також пониженню артеріального тиску, знижує чутливість артеріальної стінки до катехоламінів і ангіотензину II. Зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. Такий різноманітний механізм антигіпертензивної дії препарату приводить до гіпотензивного ефекту. До позитивних сторін індапаміду відноситься те, що медикамент не має метаболічних впливів, в малому ступені збільшує екскрецію натрію. У добовій дозі 2,5 міліграми не змінює добову екскрецію натрію. За силою антигіпертензивного ефекту індапамід перевершує гідрохлоротіазид і зіставимий з антагоністами кальцію, й інгібіторами АПФ. Індапамід практично не впливає на рівень глюкози в крові, тому доцільно призначати хворим з цукровим діабетом. Препарат ефективний при діабетичній нефропатії, у хворих з протеїнурією і мікроальбумінурією. До переваг індапаміду також відноситься відсутність впливу на ліпідний обмін. Це надає можливість застосування індапаміду у хворих з гіперліпідемією [116, 140, 141].

Індапамід підвищував осмотичну резистентність еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією - на 54,1%, комбінація індапаміду з ангіоліном - на 21,1%, індапаміду з елгацином - на 43,2%. Не впливає індапамід на показники суми насичених та ненасичених жирних кислот у міокарді, але при сумісному застосуванні з ангіоліном або елгацином вміст насичених ЖК підвищувався в середньому на 19,4%, а кількість ненасичених ЖК знижувалась на 8%.

Довжина саркомерів лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією зменшувалась в середньому на 20%, як при монотерапії індапамідом, так і в

комбінації з ангіоліном. Індапамід не впливав на об'ємну щільність міофібрил міокарда щурів з АГ, але цей показник на 31,8% збільшувався за сумісного застосування з ангіоліном. Площа зрізу мітохондрій у щурів з артеріальною гіпертензією зменшувалася під впливом індапаміду - на 28,8%, індапаміду з ангіоліном - на 28,2%, індапаміду з елгацином - на 33,6%. Кількісно щільність мітохондрій кардіоміоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією збільшувалася при лікуванні індапамідом - на 14%, індапамідом з елгацином - на 30,2%. Об'ємна щільність мітохондрій кардіоміоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією при застосуванні індапаміду та в комбінації з метаболічними препаратами статистично достовірно не знижувалась. Кількість гранул передсердного натрійуретичного пептиду в правому передсерді збільшилось на 170%, як за монотерапії індапамідом, так і в комбінації з ангіоліном. У щурів з артеріальною гіпертензією індапамід знижував рівень лактату в кардіоміоцитах - на 44,8% у порівнянні з показниками нормотензивних щурів, у комбінації з елгацином збільшує рівень лактату на 58% у порівнянні з показниками групи монотерапії індапамідом. Кількість АТФ збільшується на 31,3% при застосуванні індапаміду, але в комбінації з елгацином показник збільшується до 100% відносно АГ. Індапамід підвищував енергетичний потенціал на 40% а при комбінації з елгацином на 100%. Індапамід знижував в міокарді вміст маркерів окисної модифікації мітохондріальних білків кетонфенілгідразонів на 50%, альдегідфенілгідразонів на 47% та підвищував індекс фосфорилування на 30%. Індапамід зменшував ступінь відкриття мітохондріальної пори в ізольованих мітохондріях тканини головного мозку щурів з артеріальною гіпертензією на 38% при монотерапії і в комбінації з елгацином. В основі цього можуть бути нормалізація конформації актинових та міозинових філаментів, відновлення рівня продукції АТФ [324, 356, 429, 419].

Метаболічні препарати елгацин та ангіолін при сумісному застосуванні з антигіпертензивними засобами проявляли виражену кардіопротекторну дію, в механізмі якої є прямий антирадикальний ефект по відношенню до активних форм кисню, а також пригнічуючий вплив на перебіг процесу аномального вільнорадикального окиснення. Така дія опосередковується здатністю елгацину до

інактивації каталізаторів вільнорадикального окиснення - іонів двовалентного заліза, зниження активності прооксидантних ферментів, стабілізації вмісту ферментативних і неферментативних компонентів антиоксидантної системи, наявністю мембраномодулюючих та мембраностабілізуючих властивостей. Антисупероксидрадикальний ефект елгацина більшою мірою опосередкований антиксантинооксидазною активністю. Елгацин має пригнічуючий вплив на ліпооксигеназний шлях генерації вільних радикалів, має велику активність до захисту ферментів, що забезпечують рецикл внутрішньоклітинного вмісту глутатіону - глутатіонредуктази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Дослідженнями останніх років показано, що окислювальний стрес при артеріальній гіпертензії пригнічує продукцію і метаболізм NO, зміни селективності іонних каналів і порушення скоротливої функцію міокарда [62, 157, 174, 477, 478].

Ступінь пошкодження органів-мішеней багато в чому залежить від балансу окисно-метаболічної функції й активності антиоксидантної системи. Тому спроба нового переосмислення механізмів, що запускаються при артеріальній гіпертензії і призводять до порушення функції органів - мішеней від найменших метаболічних зрушень до формування глибоких морфологічних змін, дозволяє розглядати ці процеси з позиції оксидативного стресу. Очевидно становлення артеріальної гіпертензії та перехід нормальної регуляції артеріального тиску в сторону прогресуючої хвороби відбувається при розвитку енергетичного дефіциту. Саме в зв'язку з цим мітохондріальній дисфункції відводиться головна роль в розвитку артеріальної гіпертензії, в механізмах, в тому числі і вільно-радикальних, пошкодження органів-мішеней.

На сьогоднішній день актуальною є розробка підходів до антиоксидантної модуляції мітохондріальної дисфункції при артеріальній гіпертензії з метою підвищення ефективності фармакотерапії. Елгацин впливає на первинну продукцію АФК в міокарді щурів з АГ тим самим призводить до пригнічення процесів окисної модифікації білкових фрагментів іонних, зокрема Са-каналів, запобігає кальцієвому перевантаженню мітохондрій і порушенню їх енергопродукуючої функції. Елгацин попереджує утворення АФК мітохондріями, що знижує

інтенсивність оксидативного стресу і апоптозу кардіоміоцитів у щурів з АГ. Це твердження базується на встановленому нами факті зменшення кількості маркерних продуктів окисної модифікації білка (ОМБ) - АФГ і КФГ в мітохондріях міокарда щурів з АГ під впливом елгацину як в монотерапії так і в комбінації з антигіпертензивними препаратами. Вважається, що ОМБ є одним з ранніх внутрішньоклітинних індикаторів пошкодження функціональних макромолекул. Аналізуючи експериментальні дані, слід зазначити, що у щурів з АГ в умовах стійкого підвищення артеріального тиску істотно (у порівнянні з контролем) підвищується прооксидантний потенціал мітохондрій міокарда при посиленні окиснення білкових молекул. Підвищення маркерів метал-каталізуючої ОМБ свідчить про виснаження антиоксидантних резервів в мітохондріях міокарда і порушення мітохондріальних компенсаторних шунтів продукції енергії. Введення елгацина гальмувало метал-каталізуючу ОМБ в мітохондріях міокарда щурів з АГ, тобто елгацин гальмує формування АФК-залежної мітохондріальної дисфункції міокарда щурів з АГ.

Відомо, що мітохондрії є ключовою причиною клітинної дегенерації, активно залучені в складну мережу внутрішньоклітинної регуляції метаболічних процесів від обміну специфічними метаболітами, що утворюються виключно в матриксі мітохондрій до звільнення апоптогенних факторів, що ініціюють клітинну загибель [127].

Збереження функціональної активності мітохондрій багато в чому залежить від стану каналів активного і пасивного іонного транспорту. Зниження енергетичного статусу, що відзначається при відкритті МП, відбувається, очевидно, внаслідок роз'єднання процесів дихання і окисного фосфорилування в мітохондріях. Механізм закриття / відкриття МП, діючи в функціональній єдності, здійснюють перетворення і посилення сигналів, що надходять, зокрема, при активації инозитол-1,4,5-трифосфат-сполучених рецепторів, опосередковуючи регуляторний зв'язок між функціональною відповіддю і енергетичними процесами на рівні клітини.

Зменшуючи формування мітохондріальної дисфункції у щурів з артеріальною гіпертензією, елгацин приводив до нормалізації процеси енергопродукції в міокарді з АГ. Так, в мітохондріальній фракції гомогенату серця щурів з АГ, які отримували елгацин з індапамідом спостерігалось зменшення ознак енергетичного дефіциту - підвищувалася продукція АТФ, знижувався рівень АМФ і гальмувався непродуктивний гліколіз. Введення елгацину призводило до нормалізації показників енергетичного заряду мітохондрій (ЕЗ), що відображає ступінь заповнення високоенергетичними зв'язками системи АТФ-АДФ-АМФ, і показника енергетичного потенціалу, що свідчить про зміни в активності дихального ланцюга мітохондрій. Аналогічна тенденція відзначена щодо термодинамічного контролю дихання (ТДК), який відображає залежність активності дихального ланцюга мітохондрій від інтенсивності фосфорилування в цілому. Елгацин достовірно підвищував індекс фосфорилування, що свідчить про відновлення співвідношення між АТФ і пулом АДФ-АМФ в міокарді щурів з АГ.

В останні десятиліття в якості основної причини первинного підвищення артеріального тиску розглядається дефіцит енергії на клітинному рівні. Джерелом енергодефіциту тканин при артеріальній гіпертензії вважають формування мітохондріальної дисфункції. Одна з причин - кальцієва перевантаженість внаслідок надмірного надходження в мітохондрії цитозольного кальцію. Інша - у гіперпродукції АФК. У щурів з АГ, можна думати, існують генетично детерміновані особливості клітинних мембран, що ініціюють виникнення недостатності мембранної регуляції внутрішньоклітинного кальцію з накопиченням в цитоплазмі високих концентрацій вільних іонів кальцію, особливо в умовах несприятливого метаболічного фону (цукровий діабет, атеросклероз). Гіперпродукція АФК з утворенням продуктів окисленої модифікації білків, ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності в умовах артеріальної гіпертензії, а також на тлі цукрового діабету й атеросклерозу, здатна здійснювати, на рівні з кальцієвим перевантаженням, шкідливу вплив на мембрани мітохондрій. Ми вважаємо, що найбільш значущим етапом зниження енергозабезпеченості міокарда при артеріальній гіпертензії і, особливо, на тлі метаболічних порушень, є АФК-

залежне порушення проникності внутрішньої мембрани мітохондрій з відкриттям мітохондріальних пор і прогнозованим виходом ряду матриксних білків, більшість з яких індукують програмовану клітинну загибель. Можливо, мітохондріальна дисфункція й енергетичний дефіцит міокарда при артеріальній гіпертензії суттєво обтяжують її перебіг. Призначення антиоксидантів при артеріальній гіпертонії, особливо поліфенольних скаведжерів АФК і вільних радикалів- біофлаваноїдів і елаговой кислоти (Елгацин) призводить не тільки до гальмування АФК-залежних механізмів формування мітохондріальної дисфункції, а й до зменшення ознак енергетичного дефіциту в міокарді.

На думку дисертанта встановлена метаболічна дисфункція міокарда пояснює низьку ефективність антигіпертензивних препаратів. Виходячи з цього, постає доцільність додаткового застосування метаболічних препаратів, дія яких є плейотропною з мільтитаргетною активністю. Перспективними засобами для оптимізації фармакотерапії АГ можуть бути препарати з антиоксидантними властивостями. Це обумовлено тим, що при артеріальній гіпертензії є пряма кореляція між рівнями перекисного окиснення ліпідів і систолічним кров'яним тиском [420]. І хоча питання, чи є оксидантний стрес причиною чи наслідком розвитку артеріальної гіпертензії, дискутабельне [291], те, що вона нерозривно пов'язана з оксидантним стресом, не викликає сумнівів [184, 484, 384, 222, 338].

Таким чином, проведений аналіз показав, що застосування гіпотензивних препаратів має позитивний вплив на ультраструктурну організацію міокарда лівого шлуночка і правого передсердя серця щурів з АГ. Разом з тим, повного відновлення структур, які забезпечували б скоротливу та енергетичну функції у щурів з АГ не відбувалось. Залишається збільшеним, у порівнянні з контролем, кількість кардіоміоцитів з ділянками частково зруйнованих та контрактурно змінених міофібрил. Тобто, при лікуванні артеріальної гіпертензії гіпотензивними препаратами, навіть за умов зниження артеріального тиску, повного відновлення міокарда експериментальних щурів з АГ не відбувалось, а дія гіпотензивних препаратів не була рівноцінною. За даними проведеного дослідження можна стверджувати про відносно рівноцінну цитопротекторну дію ангіоліну та елаговой

кислоти, разом з тим рівень їх впливу не забезпечував повного відновлення структурно-функціональних утворень міокарда. Тобто, монотерапія гіпотензивними та метаболітотропними препаратами лише частково попереджає негативні зміни в міокарді, які виникають при артеріальній гіпертензії. Це важлива науково-практична проблема для кардіологів світу. Тому завданням для фармакологів є пошук раціональних комбінацій препаратів для фармакотерапії АГ з метою підвищення ефективності лікування та попередження виникнення побічних реакцій.

При застосуванні антигіпертензивних препаратів разом з метаболічними лікарськими засобами виразніше знижувався, на відміну від монотерапії препаратами, рівень контрактурних змін міофібрил. Покращення скоротливого апарату кардіоміоцитів пов'язано з відновленням енергозабезпечення цих клітин внаслідок нормалізації ультраструктурних якісних та кількісних характеристик мітохондрій. Зміни діаметрів каналців саркоплазматичної сітки співпадають із змінами довжини саркомерів, які відображають процеси скорочення та розслаблення міофібрил.

При монотерапії антигіпертензивними та метаболічними препаратами відбувається деяке збільшення розмірів діаметра каналців, а виражене розслаблення відбувається при сумісному застосуванні препаратів, що супроводжується зниженням ступеня перескорочення міофібрил і наявністю розслаблених саркомерів. Також відмічається збільшення числа гемомікросудин і активація в них трансцитозу, що сприяє зниженню ішемії у міокарді лівого шлуночка серця щурів з артеріальною гіпертензією, після сумісного застосування антигіпертензивних та метаболічних засобів. Це позитивно впливає на енергозабезпечення кардіоміоцитів та попереджує розвиток в них деструктивних процесів.

Нормалізація процесів скоротливості кардіоміоцитів обумовлена зниженню оксидантного стресу, в першу чергу, в мітохондріях. Це призводить до відновлення зовнішніх та внутрішніх мембран, тим самим посилюючи утворення

АТФ, дефіцит якого викликає роз'єднаність процесів скорочення та розслаблення міофібрил.

Найбільших змін в передсердних кардіоміоцитах щурів з артеріальною гіпертензією зазнають специфічні передсерді гранули, кількість яких різко зменшена. Переважання гранул III типу, тобто дифундуючих, на фоні зменшення розмірів гранул I та II типу, а також наявність значного числа фагосом в ділянках розташування гранул свідчить про порушення процесів синтезу та секреції ПНУП. Сумісне застосування антигіпертензивних та метаболічних засобів активує метаболічні процеси міокарду, викликає збільшення розмірів гранул I та II типу та кількості новоутворених мітохондрій в кардіоміоцитах, що може свідчити про відновлення функціональних показників органа. Позитивний вплив ультраструктури міокарда після сумісного застосування антигіпертензивних та метаболічних препаратів пов'язаний з відновленням мітохондрій, каналців саркоплазматичної сітки, саркомерів, що може слугувати припущенням, що метаболічні препарати, різні за своєю хімічною будовою (ангіолін та елгацин) однотипно впливають на структурні компоненти органів мішеней, які пошкоджуються при артеріальній гіпертензії.

Дослідження квантово-фармакологічних досліджень серцево-судинних препаратів допомагає у з'ясуванні їх молекулярного механізму дії. Квантова фармакологія встановлює прогноз фармакологічної активності засобів з виявленням вираженої фармакодинамічної й фармакокінетичної ефективності. Тому в останні роки розробку нових лікарських засобів проводять за допомогою комп'ютерного моделювання з використанням сучасних програм. При розробці нового препарату важливо провести ґрунтовні дослідження фізико-хімічних, квантово-хімічних властивостей його молекули, провести всебічне вивчення фармакологічних та токсикологічних властивостей. Дослідження з квантової фармакології дозволили встановити детальну інформацію про структуру медикаментів та їх взаємодію з тканинами організму, їх фізико-хімічні механізми дії, сприяли цілеспрямованому синтезу оригінальних хімічних сполук, в тому числі з антигіпертензивною активністю [455,362].

Різної хімічної структури бета-адреноблокатори передають сигнал ззовні всередину клітини, взаємодіють із зовнішньоклітинною частиною біомембрани – рецептора, викликаючи відповідні фармакологічні ефекти [311]. Оскільки активний центр β -адренорецепторів складається з полярних і неполярних фрагментів, значний внесок в енергію взаємодії з ним досліджуваних молекул можуть давати гідрофобні взаємодії. QSAR-дослідження β -адреноблокаторів показали, що одним із показників, які впливають на силу зв'язування цих препаратів з рецепторами, є площа гідрофобної поверхні сполук. Збільшення гідрофобності молекул за рахунок N-алкільних радикалів підвищує їх афінність до β -адренорецепторів [421].

Небіволол – синтетичний антигіпертензивний препарат, що відноситься до групи бета-адреноблокаторів, з хімічною структурою є рацематом, який складається з двох енантіомерів: SRRR-небівололу (D-небівололу) та RSSS-небівололу (L-небівололу). Молекула небівололу поліфункціональна за своєю хімічною структурою, атом азоту іміногрупи відповідає за зв'язування з бета-рецептором.

Найбільш негативно заряджені атоми кисню молекул енантіомерів небівололу можуть реагувати з електроноакцепторними угрупованнями інших молекул, а атоми з дефіцитом електронної густини, навпаки, будуть взаємодіяти з електронодонорами, атоми водню – утворювати водневі зв'язки з киснем, азотом та іншими електронегативними атомами. Оскільки міжмолекулярні взаємодії у водному розчині мають переважно електростатичну природу, важливими характеристиками молекули у розчині є заряди на атомах та електростатичний потенціал які можуть приймати участь у комплексоутворенні та взаємодіяти з полярними та з неполярними складовими біомембран [81].

Периндоприл – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту. Молекула периндоприлу також поліфункціональна за своєю хімічною структурою, містить гетероцикл індолу з карбоксильною групою, карбонільні і вуглеводневі групи, а також етокси- й аміногрупи. Функціональні групи молекули різноманітні, тому вона може взаємодіяти як з полярними, так і неполярними фрагментами біолігандів в організмі людини. У молекулі периндоприлу потенціал іонізації становить 7.47, а

спорідненість до електрону (енергія, яка виділяється при приєднанні до нейтральної молекули електрону) – 0.16 еВ. За значеннями енергій ВЗМО та НВМО розрахована абсолютна жорсткість молекули периндоприлу, яка складає 3.66 еВ. Негативне значення енергії НВМО зумовлює електрофільні властивості молекули.

Унаслідок квантово-хімічних розрахунків молекули периндоприлу нами виявлені основні реакційні центри молекули, які можуть приймати участь у комплексоутворенні. Значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп свідчать про можливість взаємодіяти з полярними та з неполярними складовими біомембран за рахунок різних за своєю природою фрагментів.

Молекула індапаміду є гетероциклічною сполукою – похідним хлорбензаміду, містить карбонільну й амідну групи, а також гетероцикл індолу з метильною групою і сульфаніламідну групу $-\text{SO}_2\text{NH}_2$.

Заряди на атомах кисню сульфаніламідної і карбонільної груп в молекулі індапаміду типові значні від'ємні. Найбільший надлишок електронної густини має атом азоту сульфаніламідної групи, атоми азоту амідної групи та гетероциклу індолу також приймає негативні заряди. Заряди на атомах вуглецю залежать від електронегативності сусідніх атомів. Атом С карбонільної групи має найбільший позитивний заряд, а атом вуглецю метильної групи несе значний надлишок електронної густини. Розподіл електростатичного потенціалу молекули індапаміду представлений біля атомів азоту сульфаніламідної групи та гетероциклу індолу локалізовані позитивні значення електростатичного потенціалу.

У молекулі індапаміду потенціал іонізації становить 7,33, а спорідненість до електрону (енергія, яка виділяється при приєднанні до нейтральної молекули електрону) – 1,92 еВ. За значеннями енергій ВЗМО та НВМО розрахована абсолютна жорсткість молекули індапаміду, яка складає 2,70 еВ. Тобто, індапамід можна віднести до м'яких реагентів. Найбільш імовірно, що в організмі молекула цього медикаменту буде реагувати з іншими м'якими реагентами – лужними амінокислотами та ароматичними сполуками. Негативне значення енергії НВМО

зумовлює електрофільні властивості молекули. Проведеними отриманими результатами квантово-хімічних розрахунків молекули індапаміду виявлені основні реакційні центри молекули, які можуть приймати участь у комплексоутворенні.

Ніфедипін – синтетичний препарат, що є похідним дигідропіридину та відноситься до групи блокаторів кальцієвих каналів. Механізм дії препарату полягає у блокуванні так званих «повільних» кальцієвих каналів, уповільнюючи входження іонів кальцію в клітини та знижуючи його концентрацію в клітинах. Молекула ніфедипіну містить дигідропіридинове кільце, нітрофенільну, карбосильні та метилсилільні функціональні групи, тому може взаємодіяти як з полярними, так і неполярними фрагментами біолігандів в організмі людини.

Заряди на атомах кисню в молекулі ніфедипіну типові – великі від’ємні, атом азоту дигідропіридинового кільця має значний надлишок електронної густини та нітрофенільної групи – позитивний заряд. Заряди на атомах вуглецю залежать від електронегативності сусідніх атомів, атоми вуглецю, що знаходяться в неполярному оточенні, несуть надлишки електронної густини у атомів С металних груп в положенні 2,6 дигідропіридинового кільця.

Найбільш негативно заряджені атоми кисню молекули ніфедипіну можуть реагувати з електроноакцепторними угрупованнями інших молекул, а атоми з дефіцитом електронної густини, навпаки, будуть взаємодіяти з електронодонорами. Тобто, атоми водню – утворювати водневі зв’язки з киснем, азотом та іншими електронегативними атомами.

Проведені розрахунки дозволили встановити, що електронодонорними центрами в молекулі ніфедипіну є метильні групи, а електроноакцепторними – карбоксильні групи та нітрогрупа фенільного кільця. Місцями протонування в дослідженій молекулі є атоми кисню карбоксильних груп і нітрогрупи та атом азоту дигідропіридинового кільця.

Оже виявлені основні реакційні центри молекули ніфедипіну, які можуть приймати участь у комплексоутворенні. Значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп свідчать про можливість взаємодіяти з

полярними та неполярними складовими біомембран за рахунок різних за своєю природою фрагментів.

За результатами проведених досліджень можна дійти висновку, що серед досліджуваних антигіпертензивних препаратів найкраще впливав при монотерапії на показники, що вивчалися периндоприл. Тобто, окрім безпосереднього гіпотензивного впливу, опосередковано покращував стан міокарда шляхом покращення енергозабезпечення, попереджуючи дистрофічні зміни в лівому шлуночку. Як при монотерапії, так і в комбінації з метаболічними засобами периндоприл є препаратом, який проявляв власну активність стосовно відновлення скоротливого та енергетичного апарату міокарда, тому сумісне застосування з метаболічними лікарськими засобами суттєво не змінювали структурні і біохімічні показники, що вивчалися. Отже периндоприл краще від інших антигіпертензивних препаратів відновлював об'ємну щільність міофібрил, площу, кількісну та об'ємну щільність мітохондрій кардіоміоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією, що не потребує комбінованого застосування з метаболічними засобами.

Небіволол подібно периндоприлу, знижуючи підвищений у щурів з АГ артеріальний тиск, позитивно впливав на ультраструктуру міокарда як лівого шлуночка, так і правого передсердя. Але показники об'ємної щільності міофібрил та перерозподілу ЖК нормалізувались менше у порівнянні з комбінацією небіволу з метаболітами, що обґрунтовує сумісне застосування його з ангіоліном або елгацином. При комбінованому застосуванні небіволу з елгацином, внаслідок гальмування утворення активних форм кисню, зменшення інтенсивності окиснення ліпідів, відновлювались показники ЖК та об'ємної щільності міофібрил міокарда щурів з АГ.

При фармакотерапії АГ ніфедипіном або індапамідом потрібна обов'язкова комбінація їх з метаболічними препаратами ангіоліном або елгацином. Елагова кислота в наслідок нормалізації мітохондріальних мембран, вмісту ЖК нейтралізує вільні радикали [327], впливає на процеси злиття та поділу мітохондрій, тим самим відновлює ендотеліальну та мітохондріальну дисфункцію [225, 234, 414, 478], що і відбувається при сумісному застосуванні з антигіпертензивними препаратами. В

свою чергу ангіолін здатний регулювати утворення NO, зменшувати утворення пероксинітриту і гомоцистеїну, підвищувати активність супероксиддисмутази і NO-синтази, збільшувати збереження відновлених тіольних груп і L-аргініну. Ангіолін проявляє ендотеліопротективні властивості ефективніше за тіотриазолін [127].

Отже у роботі на основі проведеного експериментального дослідження у щурів з артеріальною гіпертензією вивчено окремі патологічні ланки АГ і теоретично-експериментально обґрунтована оптимізація фармакотерапії АГ приєднанням метаболічних засобів. У роботі наведені раніше не встановлені наукові положення та обґрунтовані результати по вивченню комбінованої фармакотерапії артеріальної гіпертензії на основі визначення сумісної дії антигіпертензивних і метаболічних препаратів у щурів з артеріальною гіпертензією, які допоможуть розв'язати науково-практичну проблему щодо фармакотерапії артеріальної гіпертензії, яка сприймається тільки з погляду стандартних схем, під час вибору яких мало враховують структурні, енергетичні, метаболічні зміни органів-мішеней при застосуванні антигіпертензивних препаратів.

ВИСНОВКИ

1. Широка розповсюдженість артеріальної гіпертензії, недостатня ефективність застосування антигіпертензивних препаратів, часто розвиток резистентності до них зумовлюють необхідність вивчення додаткових ланок патогенезу та морфологічних змін органів і вдосконалення методів існуючої терапії артеріальної гіпертензії в експерименті. Експериментально-теоретичне обґрунтування комбінованої фармакотерапії артеріальної гіпертензії антигіпертензивними і метаболічними препаратами у щурів з урахуванням структурних, енергетичних, метаболічних змін міокарда є актуальним.

2. Артеріальний тиск у щурів з артеріальною гіпертензією вищий на 40% у порівнянні з нормотензивними щурами ($P < 0,05$). Небіволол, периндоприл, ніфедипін знижують артеріальний тиск у щурів з артеріальною гіпертензією на 11%, індапамід – на 7% ($P < 0,05$). Сумісне застосування антигіпертензивних засобів з метаболічними препаратами (ангіолін, елгацин) не змінює їх антигіпертензивної дії.

3. У щурів з артеріальною гіпертензією знижена осмотична резистентність мембран еритроцитів у 0,4% розчині натрію хлориду з $57,3 \pm 8,4\%$ еритроцитів проти $24,3 \pm 5,6\%$ у нормотензивних щурів ($P < 0,05$). Досліджувані антигіпертензивні засоби знижують відсоток гемолізу мембран еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією – індапамід на 54%, периндоприл на 38%, небіволол на 21%, ніфедипін на 12% (всі $P < 0,05$).

4. Насичені і ненасичені жирні кислоти у міокарді щурів з артеріальною гіпертензією змінюють свій вміст під впливом антигіпертензивних препаратів. Так, бета-адреноблокатор небіволол призводить до надлишкового перерозподілу насичених жирних кислот на 23 % і зниження ненасичених жирних кислот на 12 %, порівняно з нормотензивними щурами ($P < 0,05$). Ніфедипін та індапамід статистично не впливають на вміст жирних кислот у щурів з артеріальною гіпертензією. Для нормалізації вмісту жирних кислот в міокарді є доцільним при лікуванні небівололом, ніфедипіном та індапамідом застосування метаболічних

препаратів, які відновлюють вміст насичених жирних кислот. Найдоцільніша комбінація це ніфедипін з ангіоліном, небіволол з елгацином, індапамід з ангіоліном ($P < 0,05$).

5. Антигіпертензивні препарати при сумісному застосуванні з метаболічними лікарськими засобами достовірно відновлюють об'ємну щільність міофібрил лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією у порівнянні з гіпертензивними щурами без лікування: небіволол з ангіоліном - на 23%, периндоприл з елгацином – на 24%, ніфедипін з елгацином на – 22%; зменшують площу мітохондрій кардіоміоцитів у порівнянні з контрольною групою з АГ: небіволол з ангіоліном – на 85%, периндоприл з елгацином – на 45%, індапамід з ангіоліном та ніфедипін з ангіоліном – на 25%; збільшують кількісну щільність мітохондрій кардіоміоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією небіволол з ангіоліном – на 30%, індапамід з елгацином – на 31%; зменшують об'ємну щільність мітохондрій кардіоміоцитів небіволол з елгацином – на 18%, периндоприл з ангіоліном на 19% ($P < 0,05$).

6. У кардіоміоцитах щурів з АГ відбувається збільшення кількісної щільності мітохондрій правого передсердя на 48,2% при зменшенні площі на 37% у порівнянні до нормотензивних щурів. Небіволол на 62,5%, ніфедипін на 29,6%, периндоприл на 41% збільшують площу мітохондрій. За винятком індапаміду, який не впливає на зменшену площу мітохондрій при АГ. Сумісне застосування індапаміду й елгацину відновлює показник площі на 29%.

7. У щурів з АГ у порівнянні з нормотензивними щурами майже у 3 рази зменшена кількість ПНУП у правому передсерді. Серед досліджуваних антигіпертензивних препаратів лише периндоприл при монотерапії збільшує кількісні показники гранул ПНУП у порівнянні до контрольної групи нормотензивних щурів. Також фіксувалась статистична перевага у кількості новоутворених та зрілих гранул (I та II типу) над деструктивними (III типу). Сумісні застосування небівололу з ангіоліном, ніфедипіну з елгацином та індапаміду з ангіоліном статистично достовірно відновлюють кількість гранул та співвідношення між ними.

8. Монотерапія індапамідом суттєво не впливає на зменшену кількість АТФ у міокарді щурів з артеріальною гіпертензією, а у поєднанні з елгацином відновлює рівень АТФ до контрольних величин ($P < 0,05$), енергетичний потенціал підвищує на 100 %, індекс фосфорилювання – на 80 %. Індапамід разом з елгацином знижує в міокарді вміст маркерів окисної модифікації мітохондріальних білків кетонфенілгідразонів на 60%, альдегідфенілгідразонів на 80%, зменшує ступінь відкриття мітохондріальної пори в ізольованих мітохондріях тканини головного мозку щурів з артеріальною гіпертензією на 40 % ($P < 0,05$).

9. Молекула небівололу поліфункціональна за своєю хімічною структурою, атом азоту у ній відповідає за зв'язування з бета-рецептором. Значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп у периндоприлу свідчать про можливість взаємодіяти з полярними та неполярними складовими біомембран. У молекулі індапаміду найбільший надлишок електронної густини має атом азоту сульфаніламідної групи. Проведені розрахунки дозволили встановити, що електронодонорними центрами в молекулі ніфедипіну є метильні групи, а електроноакцепторними – карбоксильні групи та нітрогрупа фенільного кільця. Місцями протонування в дослідженій молекулі є атоми кисню карбоксильних груп і нітрогрупи та атом азоту дигідропіридинового кільця.

10. При зниженні артеріального тиску не всі досліджувані антигіпертензивні препарати у щурів з артеріальною гіпертензією нормалізують кількість жирних кислот, покращують морфометричні показники мітохондрій, саркомерів, міофібрил міокарда. Периндоприл має здатність відновлювати вміст жирних кислот та морфометричні показники в міокарді у порівнянні з комбінаціями з ангіоліном та з елгацином. Ніфедипін та індапамід при застосуванні у щурів з артеріальною гіпертензією статистично не впливають на показники жирних кислот, морфометрію мітохондрій, саркомерів, міофібрил міокарда.

11. При застосуванні за умов артеріальної гіпертензії небівололу, ніфедипіну чи індапаміду комбінація їх з метаболічними препаратами елгацином або ангіоліном достовірно значима у порівнянні з монотерапією антигіпертензивними препаратами. Препарат периндоприл впливає на

артеріальний тиск подібно іншим досліджуваним антигіпертензивним препаратам, але на відміну від останніх має подібну метаболічну дію, яку проявляють ангіолін та елгацин. Відновлення структурних компонентів кардіоміоцитів та особливо мітохондрій, саркомерів, нормалізація вмісту жирних кислот, АТФ, передсердних гранул натрійуретичного пептиду можуть слугувати обґрунтуванням для застосування метаболічних засобів з антигіпертензивними препаратами, що оптимізує ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії і розширить уявлення про фармакодинамічні ефекти досліджуваних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авраменко Н.Ф. Эндотелиальная дисфункция – только кардиологическая проблема? / Н.Ф. Авраменко, В.В. Сыволап, З.Е. Григорьева [и др.] // Запорожский медицинский журнал – 2010. – №2. – С. 52–160.
2. Амосова Е. Н. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца: роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / Е.Н. Амосова // Укр. кардіолог. журн. – 2005. – № 2. – С. 8–12.
3. Амосова Е. Н. Лечение артериальной гипертензии – 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть 1. Консерватизм цели лечения и клиническая эффективность основных классов антигипертензивных препаратов / Е.Н. Амосова // Серце і судини. – 2010. – № 3. – С. 5–16.
4. Амосова Е.Н. Лечение артериальной гипертензии – 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендацій Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть II . Фокус на комбинированную антигипертензивную терапію / Е.Н. Амосова // Серце і судини. – 2010. – №3. – С. 17 – 28.
5. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленного ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности / Е.Н. Амосова // Укр. кардіол. журн. – 2000. – №4. – С. 86 – 92.
6. Амосова К. М. Медико-соціальне значення відсутності ефективного контролю артеріального тиску у хворих із неускладненою артеріальноюгіпертензією в амбулаторній практиці / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко // Серце і судини: український науково–іпрактичний журнал. – 2016. – № 1. – С. 53–62.
7. Амосова К.М. Можливості метаболічної корекції застійної серцевої недостатності при дилатаційній кардіоміопатії / К.М. Амосова, А.Г. Скоробагатько // Ліки України. – 1999. – №10–11. – С. 54–56.,
8. Афолина Г.Б. Липиды и радикалы иммунный ответ / Г.Б. Афолина. Л.А. Куюн // К.: НМУ, 2000 – 285 с.

9. Бабушкина А. В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией / А. В. Бабушкина // Український медичний часопис. – 2010. – №1. – С. 24–30.
10. Базиль Я.Н. Роль вазодилатирующих β -адреноблокаторов в контроле артериальной гипертензии и снижении риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений / Я.Н. Базиль // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №10(3). – С. 97–102.
11. Балыкова Л. А. Артериальная гипертензия у детей-спортсменов / Л. А. Балыкова, С. А. Ивянский, Н. В. Щекина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 6. – С. 48–54.
12. Беленичев І.Ф. Порівняльна оцінка антиоксидантної і протиішемічної активності тіотріазоліну і пірацетаму за умов експериментальної ішемії головного мозку / І.Ф. Беленичев// Одес. Мед. журн. – 1999. – №4 (54). – С. 28 – 31.
13. Беловол А.Н. Сравнительная оценка влияния длительной терапии спираприлом и атенололом на суточный профиль артериального давления и морфофункциональное состояние левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией / А.Н. Беловол, И.И. Князкова, А.И. Цыганков // Серце і судини. – 2003. – Т. 21, №1. – С. 70–78.
14. Березин А.Е. Стратегические подходы к профилактике и лечению артериальной гипертензии / А.Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2007. – Т. 60, № 4. – С. 18–24.
15. Билецкий С. В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С. В. Билецкий, С. С. Билецкий // Внутренняя медицина. – 2008. – №2. – С. 36–41.
16. Білоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю.Б. Білоусов // – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ООО „Медицинское информационное агентство, 2010. – 872 с.
17. Богмат Л. Ф. Ремоделирование сердца та зміни загальної гемодинаміки в підлітків з артеріальною гіпертензією / Л. Ф. Богмат, В. В. Ніконова // Артериальная гипертензия. – 2014. – №1. – С. 14–19.

- 18.Бойцов С. А. Артериальная гипертония среди лиц 25—64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 4. – С. 4–14.
- 19.Бойцов С.А. Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы / С.А. Бойцов // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т.8, №5. – С. 157–160.
- 20.Бойчак М. П. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно–сосудистой системы и возможности ее коррекции ингибиторами ангиотензипревращающего фермента / М. П. Бойчак // Therapia. – 2010. – №9. – С. 79–82.
21. Будников Е. Ю. Синтетическая АТФ–синтезирующая способность митохондрий печени спонтанно гипертензивных крыс (SHR) роль кальциевой перегрузки митохондрий / Е. Ю. Будников, А. Ю. Постнов, А. Д. Дорошук [и др.] // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 12. – С. 47–50.
- 22.Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН / Ю.А. Васюк // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 107–110.
23. Виноградов О.О. Структура й функції ендотелію: історичний аспект проблеми / О. О. Виноградов // Вісник Луганського національного університету імені Тараса Шевченка. – 2013. – №6(265), Ч. II. – С. 72–180.
24. Галанова А.С. Патологические аспекты блокаторов кальциевых каналов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / А.С. Галанова, А.О. Осия, А.М. Шилов // РМЖ. – 2007. – № 20. – С. 1494–1497.
- 25.Галенко-Ярошевский П.А. Очерки фармакологии средств метаболической терапии / П.А. Галенко-Ярошевский, И.С. Чекман, Н.А. Горчакова // – М.: Медицина, 2001. – 240 с.
26. Гарганеева А.А. β-адреноблокаторы в кардиологической практике / А.А. Гарганеева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – №9(5). – С. 107–114.

27. Гарганеева А.А. Бета-адреноблокаторы / А.А. Гарганеева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №4(4). – С. 84–88.
28. Георгиевский В. П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В. П. Георгиевский, Н. Ф. Комиссаренко, С. Е. Дмитрук // . – Новосибирск: Сибирское отделение РАН, 1990. – 327 с.
29. Гогин Е.Е. Диагностика и выбор лечения больных артериальной гипертензией / Е.Е. Гогин // Клиническая медицина. – 2010. – №4. – С. 10–17.
30. Головач И.В. Сравнительная эффективность β -адреноблокаторов в комплексной терапии больных ишемической болезни сердца, ассоциированной с артериальной гипертензией // XVI Рос. нац. Конгресс «Человек и лекарство» / Сборник материалов конгресса: Тезы докладов – М., 2009. – С. 72–73.
31. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская // Consilium medicum Ukraina. – 2008. – №11. – С. 38–40.
32. Гостева Е.В. Периндоприла аргинин в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий / Е.В. Гостева, А.В. Никитин, С.Н. Кобзев // Кардиология. – 2014. – №12. – С. 17–21.
33. Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом / М.А. Гуревич // Клиническая медицина (Москва). – 2005. – Т. 83, № 1. – С. 4–8.
34. Демиденко Г.В. Дисфункція ендотелію як чинник формування макросудинних ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням / Г.В. Демиденко, О.М. Ковальова // Проблемы старения и долголетия. – 2012. – №3. – С. 382–387.
35. Дзяк Г.В. Артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда левого желудочка: роль блокады РААС / Г.В. Дзяк // Здоров'я України. – 2007. – 24. – С. 17.
36. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / С.П. Власова, М.Ю. Ильченко, Е.Б. Казакова [и др.]. // Под ред. П.А. Лебедева – Самара: ООО «Офорт», 2010. – 192 с.

- 37.Довгань Р.С. Сучасні клініко-фармакологічні аспекти застосування блокаторів кальцієвих каналів в медичній практиці / А.М. Пузиренко, Н.О. Горчакова, І.С. Чекман, Р.С. Довгань // Укр. наук. молодіжний журнал – 2012. – № 3. – С. 30–34.
- 38.Довгань Р.С. Обмін жирних кислот, як об'єкт впливу антигіпертензивних та метаболічних препаратів / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2015. – № 3.– Т.1 – С. 18–23.
- 39.Довгань Р.С. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів / М.І. Загородній, Р.С. Довгань, О.О. Нагорна, Л.І. Кучеренко, І.А. Свінціцький // Монографія, – К.: Задруга, 2014. – 280 с.
- 40.Довгань Р.С. Ультраструктура міокарда лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією за умов застосування небівололу / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2013. – № 4. – С. 263–268.
- 41.Довгань Р.С. Особливості впливу елгацину на ультраструктуру міокарда лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – № 1. – С. 236–241.
- 42.Довгань Р.С. Зміни вмісту жирних кислот в міокарді та плазмі крові щурів з артеріальною гіпертензією при застосуванні антигіпертензивних засобів / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – № 3. – Т.2 – С. 130 – 134.
- 43.Довгань Р.С. Вплив індапаміду на проникливість мембран еритроцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, Л.І. Антоненко, І.С. Чекман // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 6.– С. 27–29
- 44.Довгань Р.С. Ультраструктурні зміни міокарда щурів з артеріальною гіпертензією при комбінованому застосуванні небівололу і периндоприлу з елгацином / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – № 4.– Т.2 – С. 224 – 230.
- 45.Довгань Р.С. Вплив периндоприлу на ультраструктуру предсердних кардіоміоцитів серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, І.С. Чекман, С.М. Чухрай, В.В. Ткаченко // Фармацевтичний журнал – 2013. – № 6. – С. 93–101.

- 46.Довгань Р.С. Вплив периндоприлу на проникливість мембран еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, Л.І. Антоненко, І.С. Чекман // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – № 4.– Т.3 – С. 122–125.
- 47.Довгань Р.С. Зміни вмісту жирних кислот в міокарді та плазмі крові щурів з артеріальною гіпертензією при застосуванні антигіпертензивних засобів / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – № 3. – Т.2 – С. 130–134.
- 48.Довгань Р.С. Вплив ніфедипіну на зміни жирнокислотного спектру ліпідів міокарда при сумісному застосуванні з ангіоліном та елгацином у щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, Т.С. Брюзгіна, М.І. Загородний // Вісник проблем біології та медицини – 2017. – № 2 (136) – С. 115–119.
- 49.Довгань Р.С. Структурно-функціональні зміни міокарду гіпертензивних щурів при застосуванні індапаміду та елаговой кислоти / Р.С. Довгань, І.С. Чекман // Лікарська справа – 2015. – № 3–4. – С. 145–150
- 50.Довгань Р.С. Вплив індапаміду на артеріальний тиск у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Фармакологія та лікарська токсикологія – 2012. – № 4. – С. 80–82
- 51.Довгань Р.С. Вивчення антигіпертензивного впливу амлодипіну, бісопрололу, елгацину та їх комбінацій у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / А.М. Пузиренко, Н.О. Горчакова, І.С. Чекман [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2011. – Т 18, № 1. – С. 76–78.
- 52.Довгань Р.С. Порівняльний аналіз змін жирних кислот в органах та крові щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2013. – Вип. 2.– Т.2 (101). – С. 97 – 103.
- 53.Довгань Р.С. Ультраструктура лівого шлуночка серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією у разі застосування периндоприлу / Р.С. Довгань // Фармацевтичний журнал – 2014. – № 1. – С. 93 – 102.
- 54.Довгань Р.С. Вплив небівололу на ультраструктуру передсердя щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – Вип. 2. – Т.3 (109). – С. 260 – 264.

- 55.Довгань Р.С. Вплив небівололу на процеси перекисного окиснення ліпідів у плазмі крові та міокарді щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, В. А. Стежка, І. С. Чекман // Фармацевтичний журнал – 2014. – № 3. – С. 88–94.
- 56.Довгань Р.С. Вплив ніфедипіну при сумісному застосуванні з кверцетином на жирнокислотний спектр ліпідів кардіоміоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – Вип. 4.– Т.1 (113). – С. 94 – 97.
- 57.Довгань Р.С. Небіволол: квантово-хімічні властивості / О.О. Казакова, Р.С. Довгань, М.І. Загородній [та ін.] // Доповіді Національної академії наук України – 2015. – № 12. – С. 76–82.
- 58.Довгань Р.С. Вплив периндоприлу на артеріальний тиск та систему вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів в міокарді щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, Н.О. Горчакова // Вісник проблем біології та медицини – 2015. – № 2.– Т.1 (118). – С. 127–132.
- 59.Довгань Р.С. Ніфедипін: квантово-фармакологічні властивості / Р.С. Довгань, О.О. Казакова, М.І. Загородній // Вісник проблем біології та медицини – 2015. – Вип. 3.– Т.2 (123) – С. 127–132.
- 60.Довгань Р.С. Зміни метаболізму в міокарді щурів з артеріальною гіпертензією/ Р.С. Довгань, М.І. Загородній. // Лікувальна справа. Врачебное дело – 2015. - №7-8 – С. 149-155.
- 61.Довгань Р.С. Новий оригінальний метаболітотропний ендотеліопротектор “ангіолін”: квантово — хімічні параметри та особливості фармакологічної дії / І.С. Чекман, О.О. Казакова, І.А. Мазур [та ін.] // Доповіді Національної академії наук України – 2017. – № 8. – С. 86–93.
- 62.Довгань Р.С. Енергетичний та метаболічний обмін в антигіпертензивній терапії артеріальної гіпертензії / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2015. – № 2.– Т.4 – С. 127–132
- 63.Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации); Под ред. А. В. Стефанова.– К.: Авиценна, 2002. – 568 с.

64. Дорогой А.П. Термін виконання «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» закінчився, проблеми залишилися. Що далі? / А.П. Дорогой // Артеріальна гіпертензія. – 2011. – №3(17). – С. 29–36.
65. Дядык А.И. Применение S-амлодипина в лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, Е.В. Щукина [и др.]. // Здоров'я України. – 2008. – № 23–24. – С. 54–55.
66. Ельский В. Н. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний / В. Н. Ельский, Н. Т. Ватулин, Н. В. Калинкина [и др.]. // Журнал АМН Украины. – 2008. – №1. – С. 51–62.
67. Ена Л.М. Длительное применение карведилола у больных старших возрастных групп с мягкой и умеренной артериальной гипертензией: влияние на системную, внутрисердечную гемодинамику и регресс гипертрофии левого желудочка / Л.М. Ена, В.Е. Кондратюк // [http:// www.rql.com.ua/cardio_i2003/3ena](http://www.rql.com.ua/cardio_i2003/3ena)
68. Ена Л.М. Механизмы действия и перспективы применения препаратов метаболитной терапии ишемической болезни сердца / Л.М. Ена, П.П. Чаяло // Укр. кардіол. журн. – 2006. – №5. – С. 100–105.
69. Ефремов А. В. Особенности липидного обмена при наследственной, стрессиндуцированной артериальной гипертензии / А. В. Ефремов, А. Р. Антонов, Ю. В. Начаров [и др.] // Клін. лаб. діагностика. – 2000. – № 12. – С. 14–16.
70. Єна Л.М. Гіпертонічна хвороба та діастолічна дисфункція в старечому віці: вплив тривалої комбінованої антигіпертензивної та метаболітної терапії / Л.М. Єна, В.М. Грушовська // Серце і судини. – 2010. – №2. – С. 90–96.
71. Єна Л.М. Влияние фозиноприла на гипертрофию миокарда левого желудочка и показатели системной, интракардиальной гемодинамики у больных с артериальной гипертензией среднего и пожилого возраста / Л.М. Єна, В.Е. Кондратюк, В.Ю.Приходько [та ін.]. // Укр. кардіол. журн. – 2002. – №1. – С. 61–63.
72. Загородний М. І. Фактори ризику розвитку артеріальної гіпертензії / М. І. Загородний, А. С. Свінціцький, І. СЧекман // Лікарська справа. – 2005. – № 5–6. – С. 22–25.

73. Загородний М. І. Оксид азоту: роль у патогенезі артеріальної гіпертензії / М. І. Загородний, С. П. Каплінський // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2009 – № 4. – С. 92–97.
74. Загородний М. І. Квантово-фармакологічні властивості ліприлу / М. І. Загородний // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2007. – № 4. – С. 82–86.
75. Загородний М. І. Квантово-фармакологічні властивості корвазану (карведілолу) / М. І. Загородний // Доповіді Національної академії наук України. – 2007. – № 6. – С. 183–187.
76. Загородний М. І. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей атенололу, метопрололу, пропранололу і карведилолу / М. І. Загородний, О. О. Казакова, А. С. Свінціцький // Український кардіологічний журнал. – 2010 – № 3. – С. 81–84.
77. Задионченко В. С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности / В. С. Задионченко, Т. В. Адашева, А. П. Сандомирская // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 11–15.,
78. Звягина В. И. Воздействие донорма оксида азота (II) L-аргинина на активность митохондриальных оксиредуктаз и окислительные процессы в ткани сердца крыс в условиях дефицита оксида азота / В. И. Звягина, Д. В. Медведев, Э. С. Бельских [и др.]. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 8 (часть 5). – С. 1087–1091.
79. Искендеров Б. Г. Выбор рациональных комбинаций индапамида с различными антагонистами кальция у больных артериальной гипертензией / Б. Г. Искендеров, О. Н. Сисина, Л. Ф. Бурмистрова. // Кардиология – 2011. – № 4. – С. 22–27.
80. Каде А. Х. Физиологические функции сосудистого эндотелия / А. Х. Каде, С. А. Занин, Е. А. Губарева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11 (часть 3). – С. 611–617.
81. Казакова О. А. Взаимодействие биологически активных молекул с поверхностью высокодисперсного кремнезема в водной среде: квантово-химическое исследование / О. А. Казакова // Поверхность, – 2011. – № 3. – С. 13–21.

- 82.Капелько В.И. Нарушение энергообразования в клетках сердечной мышцы: причины и следствия / В.И. Капелько // Биология Соросовский Образовательный журнал.– 2000 pereplet.ru/obrazovanie/stsoros/992.html
- 83.Киричук В.Ф. Дисфункция эндотелия. / В.Ф. Киричук, П.В. Глыбочко, А.И. Пономарева // – Саратов: Изд-во Саратовского мед.ун-та, 2008. – 129 с.
- 84.Кобалава Ж.Д. Достижения и проблемы современных исследований антигипертензивных препаратов / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская // Кардиология. – 2011. – 1. – С. 91–99.
85. Кобалава Ж.Д. Достижения и проблемы современных исследований антигипертензивных препаратов / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская // Кардиология. – 2011. – 1. – С. 91–99.
- 86.Ковалев В. Б. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина / В. Б. Ковалев, В. В. Ковган, Е. Ю. Колчина // Український медичний альманах. – 1999. – Т. 2, № 4. – С. 176–184.
- 87.Коваленко В. М. Реалізація Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / В.М. Коваленко, Ю.М. Сіренко, А.П. Дорогой // Український кардіологічний журнал – 2010 – додаток 1. – С. 7–12
- 88.Коваленко В. М. Настанова з кардіології. / В. М. Коваленко // К.: Моріон. – 2009. – 1368 с
- 89.Коваленко В.М. Виконання Державної програми боротьби з гіпертензіями в Україні / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // Укр. кардіол. журн. – 2010. – №6. – С. 7–12.
- 90.Коваленко В.М. Реалізація Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / В.М. Коваленко, Ю.М. Сіренко, А.П. Дорогой // Укр. кардіол. журн. – 2007. – №1. – С. 6–21.
91. Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии / В.Н. Коваленко // МОРИОН, Киев. – 2008. – 404 с.
- 92.Коваленко В.Н. Лекарственное лечение артериальной гипертензии. Гипертензивные кризы. / В.Н. Коваленко, Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная // 2-е изд. доп. и перераб. – Киев: Медкнига, 2008. – 144 с

93. Коваленко В.Н. Метаболическая терапия у больных с ишемической болезнью сердца с позиций доказательной медицины / В.Н. Коваленко // Укр. кардіол. журн. – 2006. №6. – С. 82–88.
94. Козырева Т. В. Изменение состава липопротеидов крови под влиянием холодового воздействия у нормотензивных и гипертензивных крыс / Т. В. Козырева, С. В. Лошакина, Ф. В. Тузиков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – № 1. – С. 20–22.
95. Колесник М. Ю. Особенности функционирования митохондрий миокарда у крыс со спонтанной гипертензией (SHR) на фоне экспериментального сахарного диабета и атеросклероза / М. Ю. Колесник, И. Ф. Беленичев, Г. В. Дзяк [и др.] // Запорожский медицинский журнал . – 2012. – № 2. – С. 26–30.
96. Кольман Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман // К.Г. Рем; пер. с нем. – М.: 2000. – 469 с.
97. Коноплева Л. Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / Л. Ф. Коноплева // Therapia. – 2001. – № 3. – С. 26–30.
98. Коркушко О.В. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в терапии больных с ишемической болезнью сердца пожилого возраста / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак, [и др.] // Укр. радіол. журнал. – 2002. – 6. – С. 34–40.
99. Костарева А. А. Молекулярно-генетические аспекты и особенности клинического течения некоторых форм гипертрофической кардиомиопатии / А. А. Костарева, А. Я. Гудкова, Е. Н. Семернин // Вестник аритмологии. – 2003. – №32. – С. 57–61.
100. Кремец К.Г. Эндотелиальная дисфункция и ее роль в патогенезе атеросклероза / К. Г. Кремец // Практична ангіологія. – 2009. – №7. – С. 67–68.
101. Кузьминова Н.В. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью / Н. В. Кузьминова, В.К. Серкова // Український терапевтичний журнал. – 2008. – №2. – С. 21–27.
102. Кузьмінова Н. В. Вплив антигіпертензивних препаратів на ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / Н. В. Кузьмінова, В. К. Серкова // Український медичний часопис. – 2008. – №2. – С. 66–74.

103. Купчинська О.Г. Зв'язок артеріального тиску (за результатами його добового моніторингу) з показниками гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / О.Г. Купчинська, Є.П. Свіщенко, Л.А. Міщенко [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2002. – №4. – С. 45–48.
104. Лисенко Г.І. Медикаментозне лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією / Г.І. Лисенко, О.Б. Яценко // Український медичний часопис. – 2011. – 3 (83). – С. 27–40.
105. Лишневская В.Ю. Выбор оптимальной метаболической терапии у больных ИБС пожилого возраста / В.Ю. Лишневская., М.С. Папуга, В.А. Ельникова // Практична ангіологія. – 2006. – №3(04). – С. 3 – 6.
106. Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция: что необходимо знать практическому врачу? / В. Ю. Лишневская // Здоров'я України. – 2011. – №2. – С. 29.
107. Лобанів В.В. Курс лекцій з теорії хімічного зв'язку та основ хемосорбції. / В.В. Лобанів, Г.Є. Стрижак // – К.: Наук. думка. – 2009. – 284 с.
108. Лупинская З. А. Эндотелий. Функция и дисфункция. / З. А. Лупинская, А. Г. Зарифьян, Т. Ц. Гурович, С. Г. Шлейфер – Б.: КРСУ, 2008. – 373 с.
109. Маколкин В.И. Несмотря на критику, бета-адреноблокаторы остаются препаратами выбора при лечении сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Маколкин // Фарматека. – 2009. – №6. – С. 74–78.
110. Мартынов А. И. Результаты многоцентровых исследований по изучению эффективности и безопасности гипотензивных препаратов у больных с артериальной гипертензией / А. И. Мартынов, О.Д. Остроумова, В.И. Мамаев // Кардиология. – 2000. – № 3. – С. 61–66.
111. Мартынов А. И. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения / А. И. Мартынов, Н. Г. Аветяк, Е. В. Акатова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2005. – №4. – С. 94–98.,
112. Марцевич С. Ю. Ингибиторы АПФ: аспекты антигипертензивной терапии / С. Ю. Марцевич, Е. Н. Амосова, Ю. Н. Сиренко // Здоров'я України. – 2005. – № 5 (114). – С. 17–18.

113. Машковский М.Д. Лекарственные средства. / М.Д. Машковский // – М.: Новая волна, 2006 – 1200 с.
114. Медведев Н.В. Прогностическое значение нарушений липидного обмена и антиокислительной защиты у больных артериальной гипертонией пожилого возраста / Н.В. Медведев, Н.К. Горшунова, Д.Н. Украинцева [и др.] // Университетская наука: теория, практика, инновации. Сборник трудов 74-й научной конференции КГМУ, сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН и отделения РАЕН. Т. 2. – Курск, 2009. – С. 345–348.
115. Метаболитотропные препараты. / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев [и др.] // – Запорожье, 2007. – 309 с.
116. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. / В.И. Метелица // – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Издательство БИНОМ – СПб.: Невський Діалект, – 2002. – 926 с.
117. Мітченко О.І. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка у хворих з артеріальною гіпертензією на тлі метаболічного синдрому, зв'язок з факторами серцево-судинного ризику / О.І. Мітченко, Г.Б. Каспрук, В.Ю. Романов // Укр. кардіол. журн. – 2010. – додаток 1. – С. 22–27.
118. Мойбенко А.А. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / А.А. Мойбенко, В.Е. Досенко, А.Н. Пархоменко // К.; Наукова думка. – 2008. – 520 с.
119. Мойбенко О. О. Алельний поліморфізм гена ендотеліальної NO-ісинтази при серцево-судинних захворюваннях / О. О. Мойбенко, В. Є. Досенко, Я. М. Лутай [та ін.] // Доповіді національної академії наук України. – 2005. – №12. – С. 173–176.
120. 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.,

121. Нагорна О. О. Вплив сумісного застосування квінаприлу з ангіоліном на жирнокислотний склад ліпідів плазми крові щурів із артеріальною гіпертензією / О. О. Нагорна, Н. О. Горчакова, І. С. Чекман [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 1. – С. 73–77.
122. Нагорна О. О. Вплив ірбесартану, ангіоліну та їх сполучення на жирнокислотний склад ліпідів плазми крові щурів при артеріальній гіпертензії / О. О. Нагорна, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, І. Ф. Беленічев, Т. С. Брюзгіна // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 3(3). – С. 166–169.
123. Намаканов Б.А. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии - фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / Б. А. Намаканов, М. М. Расулов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – №6. – С. 98–101.
124. Нейропротекция и нейропластичность / [И.Ф. Беленичев, В.И. Черний, Е.А. Нагорная та ін.].– Киев: Логос, 2015–512 с.
125. Нетяженко В.З. Вибір метаболічної терапії в лікуванні хворих з ішемічною хворобою серця / В.З. Нетяженко, Т.Й. Мальчевська, Г.І. Минашин [и др.] // Артериальная гипертензия. 2010. – 3(11). – С. 38–42.
126. Оцінка ефективності „Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні” за даними епідеміологічних досліджень / І.М Горбась, О.О. Смирнова, І.П. Кваша, [та ін.]. // Артеріальна гіпертензія. – 2010. – №6(14). – С. 51–67.
127. Павлов С.В. Фармакологическая коррекция митохондриальной дисфункции в условиях церебральной ишемии: дис. доктора биол. наук: 14.03.05 / Павлов Сергей Васильевич. – Киев, 2015. – 315 с.
128. Пархоменко О.М. Нові можливості фармакологічного впливу на прогноз у хворих на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та гострою серцевою недостатністю / О.М. Пархоменко, С.М.Кожухов, О.І. Іркін [та ін.] // Український медичний часопис. – 2010. – №4(78). – С. 34 – 37.
129. Поливода С.Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни: патофизиологические механизмы формирования / С. Н. Поливода // Артериальная гипертензия. – 2009. – №5. – С. 29–34.,

130. Преображенский Д.В. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть 111. Возможность обратного развития гипертрофии левого желудочка с помощью антигипертензивных препаратов / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, М.Н. Алехин [и др.] // Кардиология. – 2002. – №.3. – С. 20–24.
131. Радченко А.Д. Старые» и «новые» ингибиторы АПФ: портит ли старый конь борозду? / Радченко Г.Д.// Артериальная гипертензия – 2011. – №. 2. – С. 88–100.
132. Радченко Г.Д. Гіпертрофія лівого шлуночка: визначення, методи оцінки, можливості регресування / Радченко Г.Д, Ю.М. Сіренко // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 4 (12). – С. 82–90.
133. Радченко Г.Л. Гіпертрофія лівого шлуночка, її регрес та прогноз у пацієнтів, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні (Результати ретроспективного 5-річного дослідження) / Г.Л. Радченко, Ю.М. Сіренко // [http: www.rql.com.ua/cardio_i/2007/1/radchenko.htm](http://www.rql.com.ua/cardio_i/2007/1/radchenko.htm). – 2007. – С. 1–8.
134. Романенко Т. С. Прогностическая роль эндотелиальной дисфункции при кардиоваскулярной патологии / Романенко Т. С., Омеляненко М. Г., Концевая А. В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №5. – С. 116–121.
135. Руководство по клинической лабораторной диагностике: учебное пособие [для фак–тов и институтов усов. врачей]. Ч.2 / М.А. Базарнова, З. С. Баркаган, Л. И. Идельсон [и др.]. // – К.: Вища школа, 1982. – 173 с.
136. Рязанов А.С. Гипертоническое сердце, состояние проблемы / А.С. Рязанов, А.А. Аранелян, А.П. Юренов // Клин. медицина. – 2003. – № 6. – С. 15–18.
137. Савустьяненко А.В. Органопротекторные свойства Индапамида предотвращают формирование неблагоприятных клинических исходов/ А.В.Савустьяненко // Артериальная гипертензия – 2011. – №. 4. – С. 18–23.
138. Сахарова Т. С. Експериментальне обґрунтування можливості використання елагової кислоти як антиоксиданта–гепатопротектора / Т. С. Сахарова // Одес. мед. журн. – 2002. – Вип. 71, № 3. – С. 21–24.
139. Сахарчук И.И. Справочное руководство по использованию современных лекарственных средств. / И. И. Сахарчук // – Издательство Архетип, 2008.– 639 с.

140. Свищенко Е.П. Артериальная гипертензия: Практическое руководство / Е.П. Свищенко // Под ред. В.Н. Коваленка. – К.: Морион, 2001. – 528 с.
141. Свищенко Е.П. Влияние индопреса (индапаміда) на суточный профиль артериального давления и нейрогуморальные факторы его регуляции / Е.П. Свищенко // Доктор. – 2000. – №4. – С46–47.
142. Свищенко Є. П. Виявлення та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: реальність та перспективи. / Є. П. Свищенко // Український кардіологічний журнал – 2010 – додаток 1. – С. 13–15.
143. Сивохина Н.Ю. Современный взгляд на проблему дисфункции артериального эндотелия / Н.Ю. Сивохина // Клиническая физиология кровообращения. – 2009. – №2. – С. 19–23.
144. Сидорчук Л.П. Вплив тривалого фармакогенетичного детермінованого лікування на показники ехокардіографії та геометричні моделі міокарда лівого шлуночка у хворих з артеріальною гіпертензією / Л.П. Сидорчук, К.М. Амосова // Укр. кардіол. журн. – 2010. – №5. – С. 30–41.
145. Сиренко Ю.Н. Стратегия профилактики инсультов у пациентов с артериальной гипертензией – ведущая роль блокаторов кальциевых каналов / Ю.Н. Сиренко, М.Н. Селюк // Внутренняя медицина. – 2008. – № 1. – С. 11–14.
146. Сиренко Ю.Н. Антигипертензивная эффективность метопролола ретарда у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования „PrologER”) / Ю.Н. Сиренко, О.Л. Раковец, Г.В. Дзяк [и др.] // Укр. кардіол. журн. – 2005. – №2. – С. 35–41.
147. Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія: виявлення та стратифікація ризику / Ю.М. Сіренко // Практична ангіологія. – 2005. – № 1. – С.62 – 66.
148. Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії. / Ю.М. Сіренко // – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. – 304 с.
149. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія. / Ю.М. Сіренко // – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2010. – 384 с.

150. Сіренко Ю.М. Досвід лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією за допомогою вітчизняних ліків / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, І.М. Марцовенко // Укр. кардіол. журн. – 2010. – №1. – С. 27–37.
151. Сіренко Ю.М. Погляд на метаболічний синдром через метаболічні ефекти різних антигіпертензивних препаратів / Ю.М. Сіренко, О.Л. Рековець, С.Ю. [та ін.] // Укр. кардіолог. журн. – 2010. – додаток 1. – С. 42–56.
152. Сіренко Ю.М. Гіпертрофія лівого шлуночка: методи оцінки, можливості регресування / Ю.М. Сіренко // Артериальная гипертензия. – 2010. – №4(12). – С. 82–90.
153. Соловьев М.Е. Компьютерная химия. / М.Е. Соловьев, М.М. Соловьев // – М.: Солон-пресс, 2005. – 535 с.
154. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы) / И. А. Сучков // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2012. – №4. – С. 151–157.
155. Тиотриазолин. Фармакологические аспекты и клиническое применение. / И.А, Мазур Н.А. Волошин, И.С. Чекман, [и др.] // – Львов, Запорожье: НАУТИЛУС, 2005. – 156 с
156. Чайковская И. В. Эндотелиальная дисфункция и её роль при патологических процессах / И. В. Чайковская, О. А. Семёнова // Університетська клініка. – 2011. – №2. – С. 210–213.
157. Чекман И. С. Препараты метаболического типа действия в кардиологии / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова // Діагностика і лікування – 2003. – № 4. – С. 55 – 56.
158. Чекман И.С. Эндотелий сосудов и действие лекарственных средств / И. С. Чекман, Л. И. Казак // Фармакологічний вісник. – 2000. – №2. – С. 36–40.
159. Чекман И.С. Изучение квантово-фармакологических свойств дигоксина / И.С.Чекман, О.А. Казакова, Т.Ю. Небесная, [и др.] // Доповіді Національної академії наук України. – 2008. – Т. 4. – С. 182–187.
160. Чекман І. С. Квантова фармакологія. / Чекман І. С. // – Київ, НВП «Видавництво «Наукова думка» НАН України». – 2012. – 181 с.

161. Чекман І. С. Залежність між альфа_{1A}-адреноблокувальною активністю та квантово-хімічними показниками похідних апорфіну / І.С.Чекман, Т.Ю. Небесна, П. М. Бабіч // Доповіді Національної академії наук України. – 2008. – Т. 5. – С. 192–196.
162. Чекман І. С. Кардіопротектори – клініко-фармакологічні аспекти / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, С. Б. Французова // Укр. мед. часопис. – 2003. – Т. 6, № 38. – С. 18–25.
163. Чекман І.С. Методи комп'ютерних розрахунків у квантовій фармакології / І.С.Чекман, О.А. Казакова, Т.Ю. Небесная // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 1. – С. 48–57.
164. Чекман І.С. Квантово-хімічні та топологічні дескриптори в дослідженнях залежності «структура-активність» (огляд літератури та власних досліджень) / І.С.Чекман, О.А. Казакова, Т.Ю. Небесна // Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 636–649.
165. Чекман І.С. Квантово-фармакологічні властивості b-адреноблокаторів: пропранололу, атенололу, метопрололу та бісопрололу / І.С.Чекман, Т.Ю. Небесна, А.О. Волошин // Журн. АМН України. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 449–459.
166. Чекман І.С. Спонтанна артеріальна гіпертензія у щурів патогенетичні механізми розвитку / І.С.Чекман, Корнійкова Я.М., Довгань Р.С. // Ліки – 2007. – № 1 – 2. – С. 10–14.
167. Чернявская Т.К. Современные проблемы диагностики и медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертонией / Т.К. Чернявская // Атмосфера. Кардиология. – 2005. – №2. – С.21–28.
168. Чесникова А. И. Оценка эффективности применения карведилола и бисопролола у больных с сердечной недостаточностью перенесших инфаркт миокарда / А. И. Чесникова, Е. А. Лаврик, И. В. Бедарива // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. Т.7, – № 3. – С. 68–73.

169. Чуев Г.Н. Молекулярные модели сольватации в полярных жидкостях/ Г.Н. Чуев, Н.В. Базилевский // Успехи химии. – 2003. – Т. 72, № 9. – С. 827–851.
170. Шевченко Ю. Л. Эндотелий – структурная основа системы кровообращения: история проблемы / Ю. Л. Шевченко, П. Е. Асташев, С. А. Матвеев [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра имени Н.И. Пирогова. – 2011. – №2. – С. 9–15.
171. Штерлин М. Д. Стереоморфологическое исследование органов–мишеней у крыс с наследственной артериальной гипертензией в разные периоды постнатального онтогенеза при изменении условий вскармливания / М. Д. Штерлин, И. И. Бузуева, И. М. Коростаевская [и др.] // Морфология. – 2005. – Т.128, №4. – С.85–89.
172. Щербакова А.Г. Оценка качества жизни при включении коэнзима Q₁₀ в схему лечения больных артериальной гипертензией женщин с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений / А.Г. Щербакова, О.Н. Сигитова // Кардиология (Kardiologia). – 2010. – №12. – С. 19–21.
173. Ющук Е.Н. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции / Е. Н. Ющук, Ю. А. Васюк, А. Б. Хадзегова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – №3. – С. 85–88.
174. Яковлева Л. В. Дослідження кардіопротекторних властивостей елгацину на моделі експериментальної ішемії міокарду у собак / Л. В. Яковлева, Т. С. Сахарова // Клін. фармація. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 40–42.
175. Яковлева Л.В. Пошук нових перспективних об'єктів фармакологічного дослідження серед елаготанінів вільхи / Л.В. Яковлева, О.К. Івахненко, Т.С. Сахарова // Клінічна фармація. – 2004. – Т.8, №3. – С.41–44.
176. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologistsmedical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus // Endocr. Pract. – 2007. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. 1–68.,
177. Adams M. R. Clinical assessment of endothelial function / M. R. Adams // Endothelium. – 2006. – Vol. 13. – P. 367–374.

178. Adibhatla R. M. A(2), reactive oxygen species, and lipid peroxidation in CNS pathologies/ R.M. Adibhatla, J.F.Hatcher // BMB Rep – 2008. – Vol. 41. – P. 560–561.
179. Ahuja P. Re-expression of proteins involved in cytokinesis during cardiac hypertrophy / P. Ahuja, E. Perriard, Th. Pedrazzini [et al.]. // Experimental Cell Research. – 2007. – Vol. 313. – P. 1270–1283.
180. Akazawa H. Roles of cardiac transcription factors in cardiac hypertrophy / H. Akazawa, I. Komuro // Circ. Res. – 2003. – Vol. 92. – P. 1079–1088.
181. Alderton W.K. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition / Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. // Biochemical J. – 2001. – Vol. 357. – P. 593–615.
182. Al-Qaisi M. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk / M. Al-Qaisi, R.K. Kharbanda, T.K. Mittal, A.E. Donald // Vasc. Health Risk Manag. – 2008. – Vol. 4. – P. 647–652.
183. Angeli F. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: a meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects / F.Angeli, P.Verdecchia, G.P.Reboldi [et al.].// Am. J. Hypertens. – 2004. – Vol. 7(9). – P. 817–22.
184. Armani C. Molecular markers of cardiovascular damage in hypertension/ C.Armani, N.Botto, M.G.Andreassi// Curr Pharm Des.–l 2013.–l V.19. N 13.–l P.2341–l2350
185. Arrebola–Moreno A. L. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice / A. L. Arrebola–lMoreno, M. Laclaustra, J.C. Kaski // Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.). – 2012. – Vol. 65. – P. 80–90.
186. BaileyE. L. Isthe spontaneously hypertensive strokeproner at a pertinent model of subcortical is chemic stroke? A systematic review / E. L. BaileyC. Smith, C. L. Sudlow [et al.] // Int.J.Stroke.– 2011.– V.6, № 5.– P. 434–444.
187. Bangalore S. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147020 patients from randomised trials / S. Bangalore, S. Kumar, J. Wetterslev, F. [et al.]. // BMJ. – 2011. – Vol. 342. – P. 1–14.
188. Bangalore S. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension insights a meta–lanalysis / S.Bangalore, D.Wild, S Parkar. [et al.]. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52, №13. P. 1062–1072.

189. Bansal S. Blood pressure control and acceptability of perindopril and its fixed dose combinations with amlodipine or indapamide, in younger patients with hypertension/ S Bansal, DK Chauhan, D Ramesh [et al.]. // Indian. Heart. J. – 2014. Vol. 66, №6. – P. 635–639.
190. Barki-Harrington L. Network integration of the adrenergic system in cardiac hypertrophy / C. Barki-Harrington L., Perrino, H. A. Rockman // Cardiovascular research. – 2004. – Vol. 63. – P. 391–402.
191. Bauer V. Nitric oxide – the endothelium-derived relaxing factor and its role in endothelial functions / V.Bauer, R. Sotnikova // Gen. Physiol. Biophys. – 2010. – Vol. 29. – P. 319–340.
192. Bayar E. The Effect of Different β -Blockers on Vascular Graft Nitric Oxide Levels: Comparison of Nebivolol Versus Metoprolol / E. Bayar, G. Ilhan, C. Furat, C. Atik [et al.]. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2014. – Vol. 47(2). – P. 204–208.
193. Becke A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A.D. Becke // J. Chem. Phys. – 1993. – 98, N18. – P. 5648–5661.
194. Belosludtsev K.N. 185 The mitochondrial lipid palmitate/ Ca^{2+} -induced pore and its possible role in a degradation of nervous cells / K.N. Belosludtsev, G.D. Mironova. // Patol Fiziol Eksp Ter. – 2012. – Vol. 3. – P. 20–32.
195. Benard G. Mitochondrial fusion and division: regulation and role in cell viability / G.Benard, M. Karbowski // Semin. Cell. Dev. Biol. – 2009. – Vol. 20. – P. 365–374.
196. Benedetti P.G. Multiscale quantum chemical approaches to QSAR modeling and drug design / P.G.Benedetti, F. Fanelli // Drug Discov Today. – 2014. – Vol. 19. – P. 1921–1927.
197. Berkin K.E. Essential hypertension: the heart and hypertension / K.E. Berkin, S.G. Ball // Hypertension. – 2001. – Vol. 86. – P. 467–475.
198. Bernardi P. Mitochondrial energy dissipation by fatty acids. Mechanisms and implications for cell death / P. Bernardi, D. Penzo, L.Wojtczak // Vitam Horm. – 2002. – Vol. 65. – P. 97–126.

199. Bers D.M. Cardiac excitation–contraction coupling / D.M. Bers // *Nature*. – 2002. – Vol. 415. – P. 198–205.
200. Besler C. Pharmacological approaches to improve endothelial repair mechanisms / C. Besler, C. Doerries, G. Giannotti [et al.] // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2008. – Vol. 6. – P. 1071–1082.
201. Bishop J. E. Raised blood pressure, not renin-angiotensin systems, causes cardiac fibrosis in TGR m(Ren2)27 rats / J. E. Bishop, L. A. Kiernan, H. E. Montgomery // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – V. 47, № 1. – P. 57–67.
202. Black H. R. Valsartan: more than a decade of experience / H. R. Black, J. Bailey, D. Zappe [et al.] // *Drugs*. – 2009. – Vol. 69. – P. 2393–2414.
203. Boesen E.I. Pre-weaning carvedilol treatment in spontaneously hypertensive rats / E.I. Boesen, G.W. Lambert, W.P. Anderson [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2004. – Vol. 486. – P. 183–188.
204. Bogaard H. J. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats / H. J. Bogaard, R. Natarajan, S. Mizuno [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2010. – V. 182, № 5. – P. 652–660.
205. Boger R. H. L-Arginine therapy in cardiovascular pathologies: beneficial or dangerous? / R. H. Boger // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2008. – Vol. 11. – P. 55–61.
206. Bohlender J. Height human rennin hypertension in transgenic rats / J. Bohlender, A. Fukamizu, A. Lippoldt [et al.] // *Hypertension*. – 1997. – V. 29. – P. 428–439.
207. Briones A. M. Oxidative stress and hypertension: current concepts / A. M. Briones, R. M. Touyz // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2010. – Vol. 12. – P. 135–142.
208. Broeders M.A. Nebivolol: a third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta(2)-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production / M.A. Broeders, P.A. Doevendans, B.C. Bekkers, [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 677–684.

209. Bronwyn K. Genetic influences on the arterial wall / K. Bronwyn, B. Pierre, M. G. Blackwell// *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2007. – Vol. 34. – P. 652–657.
210. Brown J. H. The Rac and hall of fame: a decade of hypertrophic signaling hits / J. H. Brown, D. P. Del Re, M. A. Sussman // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 98. – P. 730–742.
211. Brugts J.J. Angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in the treatment of cardiovascular disease/ J.J.Brugts, R.Ferrari, M.L.Simoons // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2009. – Vol. 7. – P. 345–360.
212. Bueno O.F. Impaired cardiac hypertrophic response in calcineurin Abeta-deficient mice / O.F. Bueno, B.J. Wilkins, K.M. Tumitz [et al.]// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2002. – Vol. 99. – P. 4586–4591.
213. Burton D. Two mutations in troponin I that cause hypertrophy cardiomyopathy have contrasting effect on cardiac muscle contractility / D.Burton, H.Abdularazzak, A.Knott // *Bilchemical J.* – 2002. – Vol. 362. – P. 443–451.
214. Butt M. Endothelial dysfunction: methods of assessment & implications for cardiovascular diseases / G. Dwivedi, A. Blann [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2010. – Vol. 16. – P. 3442–3454.
215. Cacanyiova S. The vasoactive role of nitric oxide: physiological and morphological aspects / S. Cacanyiova // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2011. – Vol. 12. – P. 1294–1304.
216. Campbell P.T. Clinical Characteristics, Treatment Patterns and Outcomes of Hispanic Hypertensive Patients / P.T.Campbell, S.R.Krim, C.J.Lavie [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 57(3). – P. 244–252.
217. Canbay A. Lipid metabolism in the liver / A. Canbay, L. Bechmann, G. Gerken // *Z. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 45. – P. 35 – 41.
218. Cantley L.C. The phosphoinositide 3-kinase pathway / L.C. Cantley // *Science*. – 2002. – Vol. 296. – P. 1655–1657.
219. Cantu J. Laboratory abnormalities in pregnancy-associated hypertension: frequency and association with pregnancy outcomes / J. Cantu, R.G. Clifton, J.M. Roberts // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 124(5). – P. 933–940.

220. Carlberg B. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? / B. Carlberg, O. Samuelsson, L.H. Lindholm // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364, №9446. – P. 1684 – 1689.
221. Carpenter A.W. Nitric oxide release: part II. Therapeutic applications / A.W. Carpenter, M.H. Schoenfisch // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – Vol. 41. – P. 3742–3752.
222. Ceriello A. Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension / A. Ceriello.// *Diabetes Care*.– 2008.– V. 31.– N 2.– P.181–184.
223. Ceron C.S. Nebivolol attenuates prooxidant and profibrotic mechanisms involving TGF- β and MMPs, and decreases vascular remodeling in renovascular hypertension / C.S. Ceron, E. Rizzi, D.A. Guimarães // *Free Radic. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 65. – P. 47–56.
224. Chalmers J. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial/ J. Chalmers, H. Arima, M. Woodward [et al.]. // *Hypertension*.– 2014. Vol. 63 №2. – P. 259–246.
225. Chan D.C. Mitochondrial Fusion and Fission in Mammals / Chan D.C. // *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.*– 2006. – Vol. 22. – P. 79–99.
226. Channa M. L. Facets of the metabolic syndrome in Dahl hypertensive rats / M. L. Channa, L. Somova, A. Nadar // *Cardiovasc. J. S. Afr.* – 2004. – V. 15, № 2. – P. 61–63.
227. Charron F. Tissue-specific GATA factors are transcriptional effectors of the small GTPase RhoA / F. Charron, G. Tsimiklis, M. Areand [et al.]. // *Genes. Dev.* – 2001. – Vol. 15. – P. 2702–2719.
228. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, J. D. Catayias // *Vascul. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 49. – P. 134–140.
229. Cheeseright T. Molecular Field Extrema as Descriptors of Biological Activity: Definition and Validation / T. Cheeseright, M. Mackey, S. Rose // *J. Chem. Info. Model.* – 2006, 46, N2. – P. 665–676.
230. Chen L. Mitochondrial Dynamics in Heart Failure/ L. Chen // *Congest Heart Fail.*– 2011. – Vol. 17. – P. 257–261.

231. Chen S. Cardiovascular-related healthcare resource utilization and costs in patients with hypertension switching from metoprolol to nebivolol / S. Chen, A.C. Fu, R. Jain H. [et al.]. // *Am. Health Drug Benefits*. – 2015. Vol. 8, №2. – P. 71–80.
232. Chou T.C. New mechanisms of antiplatelet activity of nifedipine, an L-type calcium channel blocker / T.C. Chou // *Biomedicine (Taipei)*. – 2014. – Vol. 4. – P. 280–285.
233. Chrysant S.G. A new paradigm in the treatment of the cardiovascular disease continuum: focus on prevention / S.G.Chrysant // *HIPPOKRATIA*. – 2011. – Vol. 15, №1. – P. 7–11.
234. Chularojmontri L. Enhances Human Umbilical Vein Endothelial Wound Healing and Sprouting/ L. Chularojmontri, M. Suwatronnakorn, S. K. Wattanapitayakul // *Evid Based Complement Alternat Med*. – 2013. – Vol. 98. – P. 720–728.
235. Clerico A. Turnover studies on cardiac natriuretic peptides: methodological, pathophysiological and therapeutical considerations. / A. Clerico, G. Iervasi, A. Pilo // *Curr. Drug Metab*. – 2000. – Vol. 1. – P. 85–105.
236. Clinical Practice Guildelines and Clinical Practice Recommendations for diabetes and chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Disease*. – 2007. – Vol. 49 (Suppl.). – P. 1–180.
237. Cockcroft J.R. Atenolol is dead: long live beta-blockade / J.R. Cockcroft // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2009. – Vol. 53, №22. P. 2102–2105.
238. Cogolludo A. The dietary flavonoid quercetin activates BKC a currents in coronary arteries via production of H₂O₂. Role in vasodilatation/A.Cogolludo, G.Frazziano, A.M.Briones // *Cardiovasc. Res*. – 2007. – Vol. 73(2). – P. 424–431.
239. Cominacini L. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation / L. Cominacini, A. Fratta Pasini, U. Garbin [et al.]. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2003. – Vol. 42. – P. 1838–1844.
240. Coneski P.N. Nitric oxide release: part III. Measurement and reporting / P.N. Coneski, M.H. Schoenfisch // *Chem. Soc. Rev*. – 2012. – Vol. 41. – P. 3753–3758.
241. Dahlof B. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B.

- Dahlof, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen [et al.]. // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359, №9311. – P. 995–1003.
242. De Caterina A.R. The role of beta-blockers 6as first-line therapy in hypertension / A.R. De Caterina, A.V. Leone // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2011. – Vol. 13, №2. – P. 147–153.
243. De Gasparo M. Combination of non-hypotensive dose of valsartan and enalapril improves survival of spontaneously hypertensive rats with endothelial dysfunction / M. De Gasparo, P. Hess, B. Nusslein-Hildesheim [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2000. – Vol. 1. – P. 151–158.
244. De Nigris F. Therapeutic dose of nebivolol, a nitric oxide-releasing beta-blocker, reduces atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits / F. De Nigris // *Nitric Oxide*. – 2008 Aug. – 19(1). – 57–63.
245. De Windt L. J. Targeted inhibition of calcineurin attenuates hypertrophy in vivo / L. J. De Windt, H.W. Lim, O.F. Bueno [et al.]. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – Vol. 98. – P. 3322–3327.
246. Dechend R. Amelioration in angiotensin II-induced cardiac injury by a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor / R. Dechend, A. Fiebeler, J.K. Park [et al.]. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 576–581.
247. Denson D.D. Effects of fatty acids on BK channels in GH(3) cells / D.D. Denson, X.Wang, R.T. Worrell [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. 1211–1219.
248. Deres L. PARP-inhibitor treatment prevents hypertension induced cardiac remodeling by favorable modulation of heat shock proteins, Akt-1/GSK-3 β and several PKC isoforms / L. Deres, E. Bartha, A. Palfi [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(7). – P. 1021–1048.
249. Devereux R.B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension / R.B. Devereux, K. Wachtell, E. Gerdts [et al.]. // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292, №19. – P. 2350–2356.

250. Dharmashankar K. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions / K. Dharmashankar, M. E. Widlansky // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2010. – Vol. 12. – P. 448–455.
251. Di Francescomarino S. The effect of physical exercise on endothelial function / S. Di Francescomarino, A. Sciartilli, V. Di Valerio [et al.] // *Sports Med.* – 2009. – Vol. 39. – P. 797–812.
252. Dietz J.R. Mechanisms of atrial natriuretic peptidesecretion from the atrium. / J.R. Dietz // *Cardiovasc Res.* – 2005. – Vol. 68. – P. 8–17.
253. Dobarro D. Current pharmacological approach to restore endothelial dysfunction / D. Dobarro, M. C. Gomez-lRubin, A. Sanchez-Recalde [et al.] // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* – 2009. – Vol. 7. – P. 212–222.
254. Dornas W. C. Animal models for the study of arterial hypertension / W. C. Dornas, M. E. Silva // *J. Biosci.* – 2011. – V. 36, № 4. – P. 731–737.
255. Doug M. Castration reduces blood pressure and autonomic venous tone in male SHR / M. Doug, B. Scott, R. Rebecca // *Journal of Hypertension.* – 2005. – Vol. 23, №12. – P. 2229–2236.
256. Dovgan R.S. Effect nifedipine precautions with quercetin on fatty acid spectrum of lipids cardiomyocytes in rats with hypertension / R.S. Dovgan // *Bulletin of biological and medicinal problems.* – 2014. – Vol. 4(1). – P. 94–97.
257. Dovgan R.S. Effect of indapamide and elgacin emulcifying processes in the mitochondria of cardiomyocytes in rats with hypertension / R.S. Dovgan, I.S. Chekman // *Modern science – moderni veda* – 2015. – № 3. – C. 128–133
258. Dovgan R.S. Changes mitochondrial function brain in rats with hypertension and in applying metabolite drugs / R.S. Dovgan, I.S. Chekman // *Modern science – moderni veda* – 2014. – № 3. – C. 9–16.

259. Dovgan R.S. Morphological changes of hypertension rat myocardium at antihypertensive and metabolic pharmacocorrection / R.S. Dovgan, I.S. Chekman // Modern science – moderni veda – 2015. – № 2. – С. 168–173. (
260. Elliott W. J. Perindopril arginine + amlodipine for the treatment of hypertension in the USA/ W.J. Elliott // Expert Opin Pharmacother. – 2015. Vol. 16, №14. – P. 2217–2229.
261. Eschricht S. Chorianopoulos EHeat-shock-protein 90 protects from down regulation of HIF-1 α in calcineurin-induced myocardial hypertrophy / S. Eschricht, K.U. Jarr, C. Kuhn [et al.]. // J Mol Cell Cardiol.– 2015. – Vol. 85. – 117–126.
262. Fallo F. Non-alcoholic fatty liver disease, adiponectin and insulin resistance in dipper and nondipper essential hypertensive patients/ F.Fallo, A. Dalla Pozza, N.Sonino // J. Hypertens.– 2008. – Vol. 26. – P. 2191 – 2197.
263. Fatkin D. Molecular mechanisms if inherited cardiomyopathies / D. Fatkin, R. Graham // Physiology Review. – 2002. – Vol. 82. – P. 945–980.
264. Feihl F. The macrocirculation and microcirculation of hypertension. / F. Feihl, L. Liaudet, B.Waeber // Curr Hypertens Rep. 2009 Vol. 11, № 3. P. 182–189.
265. Feletou M. Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses / M. Feletou, R. Kohler, P.M. Vanhoutte // Ann. Med. – 2012. – Vol. 44. – P. 694–716.,
266. Félétou M. Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: possible roles in pathogenesis and as treatment targets / M. Félétou, R. Köhler, P.M. Vanhoutte // Curr Hypertens Rep. 2010 Vol. 12, № 4. – P267–275.
267. Ferdinandy P. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with is chemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning / P. Ferdinandy, D.J. Hausenloy, G. Heusch, [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2014. – Vol. 66(4). – P. 1142–1174.
268. Ferrario C. Effect of angiotensin receptor blockade on endothelial function: focus on olmesartan medoxomil / C. Ferrario // Vasc. Health Risk Manag. – 2009. – Vol. 5. – P. 301–314.
269. FerreiraR. Thiazide diuretics in hypertension / R. Ferreira // E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice. – 2010. – V. 18, № 35. – www.escardio.org.

270. Flammer A. J. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice / A. J. Flammer, T. Anderson, D. S. Celermajer [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – P. 753–767.
271. Fongemie J. Review of Nebivolol Pharmacology and Clinical Evidence/ J. Fongemie, E. Felix-Getzik // *Drugs*. – 2015. Vol. 75, №12. – P. 1349–1371.
272. Forstermann U. Nitric oxide synthases: regulation and function / Forstermann U., Sessa W. C. // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 829–837.
273. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease / U. Forstermann // *Pflugers. Arch.* – 2010. – Vol. 459. – P. 923–939.
274. Frey N. Cardiac hypertrophy: the good and the ugly / N. Frey, E.N. Olson // *Annu. Rev. Physiol.* – 2003. – Vol. 65. – P. 45–79.
275. Galderisi M. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action / M. Galderisi, A. D'Errico // *Drugs*. – 2008. – Vol. 68. – P. 579–590.
276. Galzerano D. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass: a multicenter, randomized, longitudinal study / D. Galzerano, P. Tammaro, L. delViscolo [et al.]. // *Am. J. Hypertens.* 2005. – Vol. 18, №12. – P. 1563–1569.
277. Gao Y. Nebivolol: an endothelium-friendly selective β_1 -adrenoceptor blocker / Y. Gao, P. M. Vanhoutte // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 16–21.
278. García I. QSAR, docking, and CoMFA studies of GSK3 inhibitors / I. García, Y. Fall, G. Gómez // *Curr. Pharm. Des.* – 2010. – Vol. 16, №24. – P. 2666–2675.
279. García-Redondo A.B. c-Src, ERK1/2 and Rho kinase mediate hydrogen peroxide-induced vascular contraction in hypertension: role of TXA₂, NAD(P)H oxidase and mitochondria / A.B. García-Redondo, A.M. Briones, S. Martínez-Revelles [et al.]. // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33(1). – P. 77–87.
280. Garland C.J. The vascular endothelium: still amazing us 30 years on / C. J. Garland, A. H. Weston // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 164. – P. 837–838.
281. Gerds E. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study) / E. Gerds, D. Cramariuc, G. Simone [et al.]. // *European J. Echocardiography*. – 2008. – Vol. 9. – P. 809–815.

282. Ghamami N. Time course for blood pressure lowering of dihydropyridine calcium channel blockers. / N. Ghamami, S. H. Chiang, C. Dormuth [et al.]. // *Cochrane Data base Syst Rev.*— 2014. — Vol. 31. — P. CD010052. doi: 10.1002/14651858.CD010052.pub2.
283. Ghiadoni L. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach / L. Ghiadoni, S. Taddei, A. Virdis // *Curr. Vasc. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 42–60.
284. Ghiadoni L. Perindopril for the treatment of hypertension / L. Ghiadoni // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2011. — Vol. 12. — P. 1633–1642.
285. Ghisi G.L. Physical exercise and endothelial dysfunction / G. L. Ghisi, A. Durieux, R. Pinho [et al.]. // *Arq. Bras. Cardiol.* — 2010. — Vol. 95. — P. e130–137.
286. Ghoneim R. A. Long-acting nifedipine for hypertensive patients in the Middle East and Morocco: observations on efficacy and tolerability of monotherapy or combination therapy / R. A. Ghoneim, A. K. Omar, V. Sebastian [et al.]. // *Integr. Blood Press. Control.*— 2013. Vol. 5, №6. — P. 49–57.
287. Ghosh M. Role of oxidative stress and nitric oxide in regulation of spontaneous tone in aorta of DOCA-salt hypertensive rats / M. Ghosh, H.D. Wang, J.R. McNeill. // *Br J Pharmacol* — 2004. — Vol. 141. — P. 562 — 573.
288. Govorin A.V. Non-coronarogenic myocardial damages. Novosibirsk: Nuka; 2010. 230 p.
289. Grand F. Optimization of the measurement of nitrite and nitrate in serum by the Griss reaction / F. Grand, J. Guitton, J. Coudable // *Annals. Biologie. Clinique (Paris)*. — 2001. — Vol. 59. — P. 559–565.
290. Grossmann E. Diuretic treatment of hypertension / E. Grossmann // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 34. — P. 5313–5319.
291. Grossman E. Does increased oxidative stress cause hypertension?/ E. Grossman // *Diabetes Care*. — 2008. — Vol. 31. — P. 185–189.
292. Gryglewski R. J. Prostacyclin among prostanoids / R. J. Gryglewski // *Pharmacol. Rep.* — 2008. — Vol. 60. — P. 3–11.

293. Guidelines 251for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee 2007. European Society of Hypertension / European Society of Cardiology // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
294. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // J. Of Hypertension. – 2007. – 25. – 1105–1187.
295. Gupta S. P. Quantitative structure-activity relationship of antianginal drugs / S.P. Gupta // Prog. Drug. Res. – 2001. – Vol. 56, P. 121–154.
296. Hadi H.A. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome / H. A. Hadi, C. S. Carr, J. Al Suwaidi // Vasc. Health Risk Manag. – 2005. – Vol. 1. – P. 183–198.
297. Hagg U. Voluntary physical exercise–linduced vascular effects in spontaneously hypertensive rats / U. Hagg, I. Andersson, A. S. Naylor [et al.] // Clin. Sci. (Lond.). – 2004. – Vol. 107. – P. 571–581.
298. Halliwell B. Free radicals in biology and medicine. / B. Halliwell, J. Gutteridge // – 4thed. – Oxford University Press, 2007. – 704 p.
299. Hanon O. Treatment of Hypertensive Patients With Diabetes and Microalbuminuria With Combination Indapamide SR/Amlodipine: Retrospective Analysis of NESTOR / O. Hanon, C. Bouilly, L. Caillard [et al.]. // Am. J. Hypertens.– 2015. Vol. 28, №8. – P. 1064–1071.
300. Haram P. M. Adaptation of endothelium to exercise training: insights from experimental studies / P. M. Haram, O. J. Kemi, U. Wisloff // Front. Biosci. – 2008. – Vol. 13. – P. 336–346.
301. Hatala R. Optimization of blood pressure treatment with fixed-combination perindopril/amlodipine in patients with arterial hypertension./ R. Hatala, D. Pella, K. Hatalová [et al.]. // Clin. Drug Investig. – 2012. – 32(9). – P. 603–612.
302. Hauser W. Expression of nitric oxide synthase isoforms in hypothalamo-pituitary-adrenal axis during the development of spontaneous hypertension in rats / W. Hauser, A. Sassman, F. Qadri [et al.] // Molecular Brain Research. – 2005. – Vol. 138. – P. 198–204.

303. Hayashidani S. Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction / S. Hayashidani, H. Tsutsui, T. Shiomi [et al.]. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 868–873.
304. Henskens L.H. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients/L. H. Henskens, R. J.van Oostenbrugge, A. A. Kroon [et al.]. // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 846–853.
305. Herrera J. Beta-blockers use for hypertension in the elderly / J. Herrera // *Cardiovasc. Hematol. Agents. Med. Chem.* – 2015. Vol. 12, №3. – P. 152–159.
306. Higashi Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi [et al.] // *Circ J.* – 2009. – Vol. 73. – P. 411–418.
307. Higashi Y. Endothelial dysfunction and hypertension in aging / Y. Higashi, Y. Kihara, K. Noma // *Hypertens. Res.* – 2012. – Vol. 35. – P. 1039–11047.
308. Hill J. A. Targeted inhibition of calcineurin in pressure-overload hypertrophy: preservation of systolic function / J. A. Hill // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 10251–10255.
309. Hill J.A. Electrical remodeling in cardiac hypertrophy / J.A. Hill // *Trends. Cardiovasc. Med.* – 2003. – Vol. 13. – P. 316–322.
310. Hodgkinson J. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure motitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review / J. Hodgkinson, J. Mant, U. Martin, B. Guo [et al.].// *BMJ*. – 2011. – Vol. 342. – P. 3621–3631.
311. Hofmann D. W. Investigation of water structure in nafion membranes by infrared spectroscopy and molecular dynamics simulation / D. W. Hofmann, L. Kuleshova, B. Noto // *J. Phys. Chem.* – 2009. – Vol. 113, № 3. – P. 632–639.
312. Hogan P. G. Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT / P. G.Hogan, L. Chen, J. Nardone [et al.]. // *Genes Dev.* – 2003. – Vol. 17. – P. 2205–2232.
313. Hohorst H.J. Arese P, Bartels H, Stratmann D, Talke H. L(+) lactic acid and the steady state of cellular red/ox-systems / H.J. Hohorst, P. Arese, H. Bartels // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1965. – Vol. 119(3). – P. 974–994.

314. Honcharov S.V. Effect of quercetin on proteasome activity in the aorta and heart tissues of spontaneously hypertensive rats / S.V. Honcharov, H.V. Portnichenko, L.V. Tumanov'ska [et al.]. // *Fiziol. Zh.* – 2014. – Vol. 60(3). – P. 3–10.
315. Hu G. Associations of plasma atrial natriuretic peptide and electrolyte levels with essential hypertension / G. Hu, X. Xu, X. Liang [et al.]. // *Exp Ther Med.* – 2013. – Vol. 5. – P. 1439–1443.
316. Hughes J. M. Influence of experimental reduction of arterial media: lumen ratio on agonist-stimulated contractions in hypertension / J. M. Hughes, S. J. Bung // *Journal of Hypertension.* – 2004. – V. 22, № 3. – P. 519–527.
317. Ito H. Metabolites of the ellagitannin geraniin and their antioxidant activities / H. Ito // *Planta Med.* – 2011. – V. 77. – N 11. – P. 1110–1115.
318. Jalali M.J. Assessment of endothelial dysfunction in health and disease; using various parameters / M. J. Jalali, M. S. Phadke // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2011. – Vol. 26. – P. 407–412.
319. Jankowski M. Cardiac oxytocin receptor blockade stimulates adverse cardiac remodeling in ovariectomized spontaneously hypertensive rats / M. Jankowski, D. Wang, B. Danalache [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2010. – V. 299, № 2. – P. 265–274.,
320. Jonson R.J. Unifying Pathway for essential hypertension / R.J. Jonson, B. Rodriguez-Ituzbe, D-H. Kang [et al.]. // *American Journal of Hypertension.* – 2005. – Vol. 18, №3. – P. 441–439.
321. Jonson R.J. Rodriguez-Ituzbe B., Kang D-H. et al. Unifying Pathway for essential hypertension / R.J. Jonson, B. Rodriguez-Ituzbe, D-H. Kang [et al.]. // *American Journal of Hypertension.* – 2005. – Vol. 18, №3. – P. 441–439.
322. Jr JW. First fixed dose combination perindopril arginine–lindapamide–lamlodipine: new approach in combination therapy in hypertension / Jr JW. // *Vnitr. Lek.* – 2014. Vol. 60, №9. – P. 801–807.
323. Jump D.B. Fatty acid regulation of hepatic lipid metabolism. / D.B. Jump // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2011. – Vol. 14. – P. 115–120.

324. Kannan M. Pharmacodynamics of ellagic acid on cardiac troponin-T, lysosomal enzymes and membrane bound ATPases: mechanistic clues from biochemical, cytokine and in vitro studies / M. M. Kannan, S. D. Quine // Chem. Biol. Interact. – 2011. – Vol. 193, N 2. – P. 154–161.
325. Kannan M. M. Ellagic acid inhibits cardiac arrhythmias, hypertrophy and hyperlipidaemia during myocardial infarction in rats / M. M. Kannan, S. D. Quine // Metabolism. – 2013. – Vol. 62, N 1. – P. 52–61.
326. Kannan M.M. Ellagic acid protects mitochondria from β adrenergic agonist induced myocardial damage in rats; evidence from *in vivo*, *in vitro* and ultrastructural study / M.M. Kannan // Food Research International. – 2012. – V. 45. – N 1. – P. 1–8.
327. Kannan M.M. Protective efficacy of ellagic acid on glycoproteins, hematological parameters, biochemical changes, and electrolytes in myocardial infarcted rats / M.M. Kannan, S.D. Quine, T. Sangeetha // J. Biochem. Mol Toxicol. – 2012. – V. 26. – N 7. – P. 270–275.,
328. Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension / W.B. Kannel // Eur. Heart. J. – 1996. – Vol. 13. – Suppl. D. – P. 82–88.
329. Karbowski M. Mitochondria on guard: role of mitochondrial fusion and fission in the regulation of apoptosis. / M. Karbowski // Adv Exp Med Biol. – 2010. – Vol. 687. – P. 131–142.
330. Karibe A. Hypertrophic cardiomyopathy caused by a novel α -tropomyosin mutation (V95A) is associated with mild cardiac phenotype, abnormal calcium binding to troponin, abnormal myosin cycling, and poor prognosis / A. Karibe, L. Tobacman, J. Strand // Circulation. – 2002. – Vol. 103. – P. 65–71.
331. Katende G. Hypertension education intervention with ugandan nurses working in hospital outpatient clinic: a pilot study/ G. Katende, S. Groves, K. Becker // Nurs. Res. Pract. – 2014. – Vol. 20(14). – P. 702–710.
332. Katsuki H. Arachidonic acid as a neurotoxic and neurotrophic substance. / H. Katsuki, S. Okuda // Prog Neurobiol. – 1995. – Vol. 46. – P. 607–636.

333. Kawalec P. Economic evaluation of single-pill combination of indapamide and amlodipine in the treatment of arterial hypertension in the Polish setting/ P. Kawalec, P. Holko, E. Stawowczyk, [et al.]. // *Kardiol Pol.* – 2015. Vol. 73, №9. – P. 768–780.
334. Khan M.U. Nebivolol: a multifaceted antioxidant and cardioprotectant in hypertensive heart disease / M.U. Khan, W. Zhao, T. Zhao [et al.]. // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2013. – Vol. 62(5). – P. 445–451.
335. Kim S. H. Attenuation of negatively regulated ANP secretion by calcium in hypertrophied atria / S.H. Kim, C. Cao, J.H. Han [et al.]. // *Regul. Pept.* – 2002. – 105(3). – P.181–188.
336. Kim Y.S. Antioxidant action of ellagic acid ameliorates paraquat–induced A549 cytotoxicity / Y.S. Kim, T. Zerlin, H.Y. Song // *Biol. Pharm. Bull.*. – 2013. – Vol. 36(4). – P. 609–615.
337. Kjeldsen S. E. Nifedipine plus candesartan combination increases blood pressure control regardless of race and improves the side effect profile: DISTINCT randomized trial results / S.E. Kjeldsen, D. Sica, H. Haller [et al.]. // *J. Hypertens.* – 2014. Vol. 32, №12. – P. 2488–2498.
338. Klima Ł. The oxidative stress in pathogenesis of arterial hypertension - role of methylated arginines/ Ł. Klima, K. Stolarz R. Skrzypek [et al.]. // *Kardiol Pol.* – 2011. – V. 69. – N 3. – P. 94 – 99.
339. Kobalava Zh. D. Achievement of goal resting heart rate in patients with stable angina and hypertension at the background of therapy with α -adrenoblockers in real clinical practice/ Zh.D. Kobalava, G.K. Kiiakbaev, Iu.V. Khomitskaia [et al.]. // *Kardiologia.* – 2013. – Vol. 53(7). – P. 13–23.
340. Kobayashi N. Involvement of Rho–kinase pathway for angiotensin II–induced plasminogen activator inhibitor- gene expression and cardiovascular remodeling in hypertensive rats / N. Kobayashi, S. Nakano, S. Mita [et al.]. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – Vol. 301(2). – P. 459–466.
341. Kohn W. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects / W. Kohn, L. J. Sham // *Phys. Rev.* – 1965. – Vol. 140, N 4. – P. 1133–1145

342. Kokmaz H. Early effects of treatment with nebivolol and quinapril on endothelial function in patients with hypertension / H.Kokmaz // *Endothelium*. – 2008 May – Jun. – 15(3). – 149–155.
343. Kolosov E. Matrix metalloproteinases in hypertensive patients / E.Kolosov, N.Belaya, O.Kovalyova [et al.]. // *Fifteen European meeting of hypertension: Abstract book*. – Milan, Italy. – 2005. – P. S197.
344. Koltsova S.V. Molecular origin of Na(+)/Li(+) exchanger: Evidence against the involvement of major cloned erythrocyte transporters / S.V. Koltsova, Y.A. Trushina // *Pathophysiology*. – 2011. – Vol. 18(3). – P. 207–213.
345. Konno T. A novel missense mutation in the myosin-binding protein C gene is responsible for hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular dysfunction and dilation in elderly patients / T. Konno, M. Shimizu, I. Hidekazu // *J. American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 41. – P. 781–86.
346. Korkmaz O. Labetalol, nebivolol, and propranolol relax human radial artery used as coronary bypass graft / O. Korkmaz, B. Saraç, S. Göksel [et al.]. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2015. – Vol. 149, №4. – P. 1036–1040.
347. Kovacic D. Effect of selective and non-selective β -blockers on body weight, insulin resistance and leptin concentration in chronic heart failure / D. Kovacic, M. Marinsek, L. Gobec [et al.]. // *Clin. Res. Cardiol.* 2008. – Vol. 97, № 1. – P. 24 – 31.
348. Kumar P.S. Comparative 3D QSAR study on β_1 -, β_2 -, and β_3 -adrenoceptor agonists / P.S. Kumar, P.V. Bharatam // *Med. Chem. Res.* – 2010. – Vol. 19, №9. – P. 1121–1140.
349. Kuwabara A. The association between vitamin E intake and hypertension: results from the re-analysis of the National Health and Nutrition Survey / A.Kuwabara, M.Nakade, H.Tamai [et al.]. // *J. Nutr. Sci. Vitaminol (Tokyo)*. – 2014. – Vol. 60(4). – P. 239–245.

350. Latfullin I.A. Beta–adrenoblockers for the correction of arterial hypertension in postmenopausal women / I.A.Latfullin, G.P.Ishmurzin, R.F.Gaifullina, R.I.Akhmerova [et al.]. // Klin. Med. (Mosk). – 2010. – Vol. 88(2). – P. 68–71.
351. Law M.R. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies / M. R. Law, J. R. Morris, N. J. Wad // BMJ. – 2009. – Vol. 338. – P. 16–65.
352. Lee J.Y. Heritability of erythrocyte sodium permeability: a possible genetic marker for hypertension / J.Y. Lee, R.J. Prineas, J.W. Eaton // Ann Clin Lab Sci. – 2009. – Vol. 39(3). – P. 241–250.
353. Leeson C.P.M. Relationship between circulating n–3 fatty acid concentrations and endothelial function in early adulthood / C.P.M. Leeson, A. Mann, M. Kattenhorn [et al.]. // Eur. Heart. J. – 2002. – Vol. 23. – P. 216–222.
354. Li S. Mechanistic basis of excitation–contraction coupling in human pluripotent stem cell-derived ventricular cardiomyocytes revealed by Ca²⁺ spark characteristics: direct evidence of functional Ca²⁺–induced Ca²⁺ release / S. Li, H. Cheng, G.F. Tomaselli [et al.]. // Heart Rhythm – 2014. – Vol. 11. – P. 133–140.
355. Lindholm L.H. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis / L.H. Lindholm, B. Carlberg, O. Samuelsson // Lancet. – 2005. – Vol. 366, №94. – P. 1684 – 1689.
356. Lindhout D.A. Structure and dynamics of the C-domain of human cardiac troponin C in complex with the inhibitory region of human cardiac troponin I / D. A. Lindhout, B. D. Sykes // J. Biol. Chem. – 2003. – V. 278. – N 29. – P. 27024–2734.
357. Liu J. Ouabain interaction with cardiac Na⁺/K⁺–ATPase initiates signal cascades independent of changes in intracellular Na⁺ and Ca⁺ concentrations / J. Liu, J. Tian, M. Haas [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2000. – Vol. 275. – P. 27838–27844.
358. Liu L. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature / L. Liu, Z. Wang, L. Gong et al. // Hypertens. Res. – 2009. – V. 32, № 11. – P. 1032–1040.,

359. Liu Q. The exenatide analogue AC3174 attenuates hypertension, insulin resistance, and renal dysfunction in Dahl salt-sensitive rats / Q. Liu, L. Adams, A. Broyde [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2010. – V. 9. – P. 32
360. Luneva O.G. Ion transport, membrane fluidity and haemoglobin conformation in erythrocyte from patients with cardiovascular diseases: Role of augmented plasma cholesterol / O.G. Luneva, N.A. Brazhe. // *Pathophysiology.* – 2007. – Vol. 14(1). – P. 41–146.
361. Luo J.D. Simvastatin inhibits cardiac hypertrophy and angiotensin-converting enzyme activity in rats with aortic stenosis / J.D. Luo, W.W. Zhang, G.P. Zhang. [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 903–908.
362. Macleod N. A. Conformation, structure and molecular solvation: a spectroscopic and computational study of 2-phenoxy ethanol and its singly and multiply hydrated clusters / N. A. Macleod, J. P. Simons // *Chemical Physics.* – 2002. – Vol. 283. – P. 221–236.
363. Maffei A. Nebivolol induces nitric oxide release in the heart through inducible nitric oxide synthase activation. / A. Maffei, A. Di Pardo, R. Carangi [et al.]. // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 50. – P. 652–656.
364. Malfatti C.R. Decreased erythrocyte Na^+, K^+ – ATPase activity and increased plasma TBARS in prehypertensive patients / C.R. Malfatti, L.T. Burgos, A. Rieger // *ScientificWorld Journal.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 348246.
365. Mamedov M.N. Broadened indications for the use of selective β -adrenoblockers / M. N. Mamedov // *Kardiologiya.* – 2012. – Vol. 52(5). – P. 74–76.
366. Mancia G. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei [et al.] // *Blood Press.* – 2009. – Vol. 18, №6. – P. 308–347.
367. Mancia G. Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.]. // *J. Hypertens.* 2007. – Vol. 25, №6. – P. 1105–1187.

368. Mancia G. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.]. // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28(12). – P. 1462–1536.
369. Mancia G. What changes we may expect in 2010 hypertension diagnosis and management: Insights from European update document / G. Mancia, G. Grassi // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 8, №6. – P. 788–791.
370. Mancia G. Protection of patients with diabetes, with or without hypertension: implications of ADVANCE for clinical practice / G. Mancia, G. Grassi // *J. Hypertens. Suppl.* – 2009. – V. 27, № 1. – P. 19–23.
371. Mancia G. The role of blood pressure variability in end-organ damage / G. Mancia, G. Grassi // *J. Hypertens. Suppl.* – 2003. – Vol. 21, №6. – P. S17–S23.
372. Manucha W. Hypertension and insulin resistance: implications of mitochondrial dysfunction / W. Manucha, B. Ritchie, L. Ferder // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2015. – Vol. 17(1). – P. 504
373. Mason RP. Effect of nebivolol on endothelial nitric oxide and peroxynitrite release in hypertensive animals: role of antioxidant activity. / R.P. Mason, R. Kubant, R.F. Jacob [et al.]. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 862–869.
374. Matta C.F. Electron-density descriptors as predictors in quantitative structure-activity/property relationships and drug design / C.F.Matta, A.A. Arabi // *Future Med. Chem.* – 2011. – Vol. 3, №8. – P. 969–994.
375. Matthews E.J. Prediction of drug-related cardiac adverse effects in humans-A: creation of a database of effects and identification of factors affecting their occurrence / E.J. Matthews, A.A. Frid // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 56, №3. – P. 247–275.

376. Maxová H. Recovery from hypoxic pulmonary hypertension in rats / H. Maxová, A. Banasová, V. Povýsilová // *Acta Medica (Hradec Kralove)*. – 2011. – V. 54, № 2. – P. 73–75.
377. Medvedev I.N. Dynamics of microrheologic properties of erythrocytes in patients with arterial hypertension and dyslipidemia treated with atorvastatin / I.N. Medvedev, I.A.Skoriatina // *Klin Med (Mosk)*. – 2012. – Vol. 90(6). – P. 42-45.
378. Meene J. Microalbuminuria as Risk Factor for Organ Damage / J. Meene, H. Haller // *The roadmap to organ protection: a forum for cardiovascular medicine*. – 2009. – Issue 1. – P. 1–4.
379. Meeusen S. Mitochondrial fusion intermediates revealed in vitro. / S. Meeusen, J. M. Mc Caffery, J. Nunnari // *Science* – 2004. – Vol. 17. – P. 1747–1752.
380. Mensah G. A. Healthy endothelium: the scientific basis for cardiovascular health promotion and chronic disease prevention / G. A. Mensah // *Vascul. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 46. – P. 310–314.,
381. Methaneethorn J. A pharmacokinetic drug–drug interaction model of simvastatin and verapamil in humans / J. Methaneethorn, M. Chamnansua, N. Kaewdang [et al.]. // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2014 (Aug. 2014). – P. 5711–5714
382. Mezesova L. Effect of quercetin on kinetic properties of renal Na,K–ATPase in normotensive and hypertensive rats / L. Mezesova, M. Bartekova, V. Javorkova [et al.]. // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 61(5). – P. 593–598.
383. Michele D. Cardiac dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy mutant tropomyosin mice is transgene-dependent, hypertrophy-independent, and improved by β -blockade / D. Michele, C. Gomez, K. Hong // *Circulation research*. – 2002. – Vol. 91. – P. 255–262.
384. Minuz P. Increased oxidative stress and platelet activation in patients with hypertension and renovascular disease/ P.Minuz, P.Patrignani, S. Gaino [et al.]. // *Circulation*.–2002.– V.106.– P. 2800–2805
385. Mitchell J. A. Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium / J. A. Mitchell, F. Ali, L. Bailey [et al.] // *Exp. Physiol.* – 2008. – Vol. 93. – P. 141–147.

386. Miyamoto M. The effect of antihypertensive drugs on endothelial function as assessed by flow-mediated vasodilation in hypertensive patients / M. Miyamoto, K. Kotani, S. Ishibashi [et al.]. // *Int. J. Vasc. Med.* – 2012. – Vol. 2012. – ID 453264.
387. Mogensen J. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations / J. Mogensen, T. Kubo, M. Duque // *J. Clinical Investigation.* – 2003. – Vol. 111. – P. 209–216.
388. Monteiro M.M. Quercetin improves baroreflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats / M. M. Monteiro, M. S. França-Silva, N. F. Alves [et al.]. // *Molecules.* – 2012. – Vol. 17(11). – P. 12997–3008.
389. Morales–Cano D. The flavonoid quercetin reverses pulmonary hypertension in rats / D. Morales–Cano, C. Menendez, E. Moreno [et al.]. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(12). – e114492. P. 1144–1152.
390. Morales–Cano D. The flavonoid quercetin reverses pulmonary hypertension in rats / D. Morales–Cano, C. Menendez, E. Moreno [et al.]. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(12). – e114492. P. 1144–1152.
391. Morgan K.G. The role of calcium in the control of vascular tone as assessed by the Ca^{2+} indicator aequorin. / K.G. Morgan // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 1990. – Vol. 4. – P. 1355–1362.
392. Mose F.H. Effect of nebivolol on renal nitric oxide availability and tubular function in patients with essential hypertension / F.H. Mose, J.M. Jensen, S. Therwani [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2015. Vol. 80, № 3. – P. 425–435.]
393. Mouchaers K. T. Endothelin receptor blockade combined with phosphodiesterase–5 inhibition increases right ventricular mitochondrial capacity in pulmonary arterial hypertension / K. T. Mouchaers, I. Schalijs, A.M. Versteilen // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 297. – P. 200–207.
394. Mujić I. Fatty acid profiles of four wild mushrooms and their potential benefits for hypertension treatment / I. Mujić, Z. Zeković, S. Vidović // *J Med Food.* – 2011. – Vol. 14(11). – P. 1330–1337.
395. Muller-Brunotte R. Myocargial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: resultants from the Swedish irbesartan left ventricular hypertrophy

- investigation versus atenolol (SILVHIA) / R. Muller-Brunotte, T. Kahan, B. Lopez [et al.]. // J. Hypertens. – 2007. Vol. 25, №9. – P. 1958–1966.
396. Muñoz–Muñoz J. L. Ellagic acid: characterization as substrate of polyphenol oxidase / J. L. Muñoz–Muñoz, F. Garcia–Molina, M. Garcia–Molina [et al.]. // IUBMB Life. – 2009. – Vol. 61(2). – P. 171–177.
397. Muñoz–Muñoz J. L. Ellagic acid: characterization as substrate of polyphenol oxidase/ J. L. Muñoz–Muñoz, F. Garcia–Molina, M. Garcia–Molina [et al.]. // IUBMB Life.– 2009.– V. 61.– N 2.– P. 171–177
398. Munzel T. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction / T. Munzel, C. Sinning, F. Post [et al.] // Ann. Med. – 2008. – Vol. 40. – P. 180–196.,
399. Nadar S. Endothelial dysfunction: methods of assessment and application to hypertension / S. Nadar, A. D. Blann, G.Y. Lip // Curr. Pharm. Des. – 2004. –Vol. 10. – P. 3591–3605.
400. Nambiar D. Effects of phytochemicals on ionization radiation-mediated carcinogenesis and cancer therapy / D. Nambiar, P. Rajamani, R.P. Singh // Mutat. Res. – 2011. – V. 728. – N 3. – P.139–157.
401. Narin N. Are endothelial microparticles early markers of pulmonary hypertension? / N. Narin, E. Yilmaz, O. Pamukcu [et al.]. // Biomarkers. – 2014. – Vol. 19(4). – P. 319–325.
402. Negro R. Endothelial effects of antihypertensive treatment: focus on irbesartan / R. Negro // Vasc. Health Risk. Manag. – 2008. – Vol. 4. – P. 89–101.].
403. Nekooeian A.A. Oleuropein offers cardioprotection in rats with simultaneous type 2 diabetes and renal hypertension / A.A. Nekooeian, A. Khalili, M.B. Khosravi // Indian J. Pharmacol. 2014. – Vol. 46(4). – P. 398–403.,
404. Neves M. F. Vascular dysfunction as target organ damage in animal models of hypertension / M. F. Neves, D. A. Kasal, A. R. Cunha [et al.]. // Int. J. Hypertens. – 2012. – Vol. 2012. – ID 187526
405. Nguyen P. Liver lipid metabolism / P.Nguyen, V.Leray, M.Diez [et al.]. // J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).– 2008. – Vol. 92. – P. 272 – 283

406. Nishijima Y. Characterization of blood pressure and endothelial function in TRPV4-deficient mice with l-NAME- and angiotensin II-induced hypertension / Y. Nishijima, X. Zheng, H. Lund [et al.]. // *Physiol. Rep.* – 2014. – Vol. 2(1). – P. 101–109.
407. Nissen S.E. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT Study: a randomized controlled trial / S.E. Nissen, E. Murat Tuzcu, P. Libby [et al.] // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – P. 2217–2225.
408. Novgorodtseva T.P. Modification of fatty acids composition in erythrocytes lipids in arterial hypertension associated with dyslipidemia / T.P. Novgorodtseva, T.A. Kantur, Y.K. Karaman [et al.]. // *Lipids Health Dis.* – 2011. – Vol. 10. – P. 18–25.
409. Oi S. Lovastatin prevents angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in cultured neonatal rat heart cells / S. Oi, T.Haneda, J. Osaki [et al.]. // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 376. – P. 139–148.
410. Olaleye M. Rutin and quercetin show greater efficacy than nifedipin in ameliorating hemodynamic, redox, and metabolite imbalances in sodium chloride-induced hypertensive rats / M. Olaleye, O. Crown, A. Akinmoladun [et al.]. // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2013. – Vol. 33(6). – P. 602–608.
411. Olgar Y. Ellagic acid reduces L-type Ca^{2+} current and contractility through modulation of NO-GC-cGMP pathway in rat ventricular myocytes / Y. Olgar, N. Ozturk, C. Usta [et al.]. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 64, N 6. – P. 567–573.
412. Olson E. N. Calcineurin signaling and muscle remodeling / E. N. Olson, R.S. Williams // *Cell.* – 2000. – Vol. 101. – P. 689–692.
413. Ong W.Y. Comprehensive gene expression profiling reveals synergistic functional networks in cerebral vessels after hypertension or hypercholesterolemia / W.Y. Ong, M.P. Ng, S.Y. Loke [et al.]. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(7). – P. 168–175.
414. Pal C. Gallic acid prevents nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy in rat by blocking oxidative stress and apoptosis/ C. Pal, S.Bindu, S.Dey [et al.]. // *Alam A Free Radic. Biol. Med.*–2010.–V. 49.– N 2.– P. 258–267.

415. Páll D. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR / D. Páll, I. Szántó, Z. Szabó // Clin Drug Investig.– 2014. Vol. 34, №10. – P. 701–708.
416. Palmer R.M. Nitric oxide release accounts for biological activity of endothelium-derived relaxing factor / R.M.Palmer, A.G.Ferrige, S. Moncada // Nature. – 1987. – Vol. 327. – P. 524–526.
417. Pan X.Y. Gut triglyceride production / X.Y. Pan, M.M. Hussain // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – Vol. 1821. – P. 727–735.
418. Pan X.Y. 404 Gut triglyceride production / X.Y. Pan, M.M. Hussain // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – Vol. 1821. – P. 727–735.,
419. Parmacek M. S. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes/ M. S. Parmacek, R. J. Solaro // Prog Cardiovasc Dis.–2004.– V. 47.– N 3.– P.159–176.
420. Parmer R.J. Schmid–lSchonbein GW: Plasma hydrogen peroxide production in human essential hypertension: role of heredity, gender, and ethnicity. / R.J. Parmer: F. Lacy, M.T. Kailasam, D.T. [et al.]. // Hypertension – 2000. – Vol. 36. – P. 878–884.
421. Patrick G. L. An Introduction to Medicinal Chemistry (Third Edition). / G. L. Patrick // – Oxford niversity Press, 2005. – 770 p.
422. Patwary M.S.R. Indapamide sustained release: Effective first step antihypertensive therapy / M.S.R. Patwary // The ORION Medical Journal. – 2007. – V. 26. – P. 419–1421.
423. Perez–Vizcaino F. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin / F. Perez–Vizcaino, J. Duarte, R. Jimenez [et al.]. // Pharmacol. Rep. – 2009. – Vol. 61(1). – P. 67–75
424. Perkovic V. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes / V. Perkovic, T. Ninomiya // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – V. 20, № 4. – P. 883–892.

425. Perona J. S. Triacylglycerol molecular species are depleted to different extents in the myocardium of spontaneously hypertensive rats fed two Oleic Acid-Rich-Oils / Parmer R.J. F. Lacy, M.T. Kailasam, D.T. [et al.]. // *American Journal of Hypertension*. — 2005. — Vol.8(1). — P.72 — 80.
426. Perros F. Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension / F. Perros, B. Ranchoux, M. Izikki [et al.]. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. Vol. 65, №7. – P. 668–680.
427. Piriou N. Differential effects of nebivolol and bisoprolol in early treatment of acute myocardial infarction in rats / Piriou N. // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29 . P.727– 730.
428. Politi A. Application of 3D QSAR CoMFA/CoMSIA and in silico docking studies on novel renin inhibitors against cardiovascular diseases / A. Politi, S. Durdagi, P. Moutevelis–I Minakakis [et al.]. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, №9. – P. 3703–3711.
429. Priscilla. Cardioprotective effect of gallic acid on cardiac troponin–IT, cardiac marker enzymes, lipid peroxidation products and antioxidants in experimentally induced myocardial infarction in Wistar rats/ D.H.Priscilla, P.S. Prince// *Chem Biol Interact.*– 2009.– V.179.– N 2–3.– P. 118–124.
430. Puddu P. Different effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction / P.Puuddu G. M. Puddu, E. Cravero [et al.]. // *Acta Cardiol.* – 2004. – Vol. 59. – P. 555–564.
431. Puddu P. Different effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction / P.Puuddu,G.M. Puddu, E.Cravero, A. Muscari // *Acta Cardiol.* – 2004. – Vol. 59. – P. 555–564.,
432. Pytel E. Disorders of erythrocyte structure and function in hypertensive patients / E. Pytel, P. Duchnowicz P. Jackowska [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2012. – Vol. 18(8). – P. 331-336.
433. Raheem I.A. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for acute blood pressure control in hypertensive emergencies of pregnancy: a randomised trial / I.A. Raheem, R. Saaid, S.Z. Omar [et al.]. // *B.J.O.G.*– 2012. Vol. 119, №1. – P. 78–85.

434. Rankovic G. The effects of physical training on cardiovascular parameters, lipid disorders and endothelial function / G.Rankovic, N. Djindjic, G. Rankovic–Nedin [et al.] // *Vojnosanit. Pregl.* – 2012. – Vol. 69. – P. 956–960.
435. Redondo A. Quercetin and catechin synergistically inhibit angiotensin II–induced redox–dependent signalling pathways in vascular smooth muscle cells from hypertensive rats / A. Redondo, N. Estrella, A.G. Lorenzo [et al.]. // *Free Radic. Res.* – 2012. – Vol. 46(5). – P. 619–627.
436. Reis W. L. Central nitric oxide blocks vasopressin, oxytocin and atrial natriuretic peptide release and antidiuretic and natriuretic responses induced by central angiotensin II in conscious rats. / W. L. Reis, A. Giusti–Paiva, R.R. Ventura, // *Exp Physiol.* – 2007. – Vol. 92. – P. 903–911.
437. Ren J. Small guanine nucleotide-binding protein Rho and myocardial function / J. Ren, C. X. Fang // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2005. – Vol. 26. – P. 279–285.
438. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy / E. S.Reynolds // *J. Cell. Biol.* – 1963. – Vol.17. – P. 208–212.
439. Reznikova M.B. Erythrocyte membrane sialic acids in primary and secondary hypertension in man and rat / M.B. Reznikova, A.M. Adler, Y.V. Postnov. // *Eur J Clin Invest.* – 1984. – Vol. 14(2). – P. 87-89.
440. Riccio D.A. Nitric oxide release: part I. Macromolecular scaffolds / D.A. Riccio, M.H. Schoenfisch // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – Vol. 41. – P. 3731–3744.,
441. Richard P. Hypertrophic cardiomyopathy. Distribution of disease genes, spectrum of mutations and implications for a molecular diagnosis strategy / P. Richard, P. Charron, L. Carrier // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 2227–2232.
442. Riento K. ROCKs: multifunctional kinesis in cell behavior / K. Riento, A. J. Ridley // *Mol. Cell Biol.* – 2003. – Vol. 4 – P. 446–456
443. Rimbaud S. Resveratrol improves survival, hemodynamics and energetics in a rat model of hypertension leading to heart failure / S. Rimbaud, M. Ruiz, J. Piquereau [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – V. 6, № 10. – e26391.

444. Roberts R. E. The extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway: a potential therapeutic target in hypertension / R.E. Roberts // *Journal of Experimental Pharmacology*. – 2012. – Vol. 4. – P. 77–83.
445. Rodrigo E. Endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: consequences of chronic treatment with losartan or captopril / E. Rodrigo, R. Maeso, R. Munoz-Garcia [et al.]. // *J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 15. – P. 613–618.
446. Rodrigo R. Modulation of (Na,K)-ATPase activity by membrane fatty acid composition: therapeutic implications in human hypertension / R. Rodrigo, A. Miranda-Merchak, Grau R. Valenzuela [et al.] // *Clin Exp Hypertens.* – 2014. – Vol. 36(1). – P. 17-26.
447. Rodrigo R. Antihypertensive role of polyphenols / R. Rodrigo, D. Gil, A. Miranda-Merchak [et al.]. // *Adv. Clin. Chem.* – 2012. – Vol. 58. – P. 225–254.
448. Rodrigo R. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension / R. Rodrigo, J. Gonzalez, F. Paoletto // *Hypertens. Res.* – 2011. – Vol. 34. – P. 431–440.,
449. Roghani M. The Involvement of L-Type Voltage-Operated Calcium Channels in the Vascular Effect of Quercetin in Male Rats / M. Roghani, T. Baluchnejadmojarad, F. Roghani Dehkordi // *IJPR.* – 2006. – Vol. 3. – P. 199–202.
450. Romero M. Lack of beneficial metabolic effects of quercetin in adult spontaneously hypertensive rats / M. Romero, B. Hurtado, R. Jimenez [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 627, 1–13. – P. 242–250.
451. Rorthermel B.A. A protein encoded within the Down syndrome critical region is enriched in striated muscles and inhibits calcineurin signaling / B.A. Rorthermel, R.B. Vega, Yang J. [et al.]. // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 8719–8725.
452. Rozec B. Vascular adrenergic targets of Nebivolol enantiomers in rat thoracic aorta / B. Rozec // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29 (Abstract Supplement). – 608.
453. Rubattu S. Pathogenesis of Target Organ Damage in Hypertension: Role of Mitochondrial Oxidative Stress / S. Rubattu, B. Pagliaro, G. Pierelli [et al.]. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 16(1). – P. 823–839.

454. Rubezinska A. Calcimetic NPSR-1568 induces hypotensive effect in spontaneously hypertensive rats / A. Rubezinska, K. Boblowski, A. Lehmann [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2005. – V. 18. № 3. – P. 364–371.
455. Ruíz-Gutiérrez V. Plasma lipids, erythrocyte membrane lipids and blood pressure of hypertensive women after ingestion of dietary oleic acid from two different sources / V. Ruíz-Gutiérrez, F.J. Muriana, A. Guerrero [et al.] // *J. Hypertens.* – 1996. – Vol. 14(12). – P. 1483-1490.
456. Rush J. W. E. Nitric oxide, oxidative stress and vascular endothelium in health and hypertension / J.W.E.Rush, R.J. Ford // *Clin. Hemorh. Microc.* – 2007. – Vol. 37. – P. 185–192.
457. Ruskoaho H. Mechanisms of mechanical load-induced atrial natriuretic peptide secretion: role of endothelin, nitric oxide, and angiotensin II. / H. Ruskoaho, H. Leskinen, J. Magga, // *J Mol Med (Berl)*. – 1997. – Vol. 75. – P. 876–885.
458. Saba S. Ellagic acid attenuates bleomycin and cyclophosphamide-induced pulmonary toxicity in Wistar rats / S. Saba, B. Chaudhari, F. Ahmad // *Food Chem Toxicol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 210–219.,
459. Sah V.P. Rho is required for G alpha(q) and alpha(1)-adrenergic receptor signaling in cardiomyocytes: dissociation of Ras and Rho pathways / V.P. Sah, M. Hoshijima, K.R. Chein [et al.]. // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 31185–31190.
460. Sah V.P. Cardiac-specific over expression of RhoA results in sinus and atrioventricular nodal dysfunction and contractile failure / V.P. Sah, S. Minamisawa, S.P. Tam [et al.]. // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103. – P. 1627–1634.
461. Saini S.D. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases / S.D. Saini, P. Schoenfeld, K. Kaulback, M.C. Dubinsky // *Am. J. Manag Care.* – 2009. – Vol. 15, №6 – 22–33.
462. Sanders P.W. Vascular consequences of dietary salt intake / P.W. Sanders // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2009. – Vol. 297. – F237–243.
463. Sandoo A. The endothelium and its role in regulating vascular tone / A.Sandoo, J.J.van Zanten, G.S. Metsios [et al.] // *Open Cardiovasc. Med. J.* – 2010. – Vol. 23. – P.302–312.,

464. Sano M. Association study of calcitonin-receptor-like receptor gene in essential hypertension / M. Sano, N. Kuzoi, T. Nakayama [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2005. – V. 18, № 3. – P. 403–408.
465. Sarafidis P. A. Do the metabolic effects of β blockers make them leading or supporting antihypertensive agents in the treatment of hypertension? / P. A. Sarafidis, G. L. Bakris // J. Clin. Hypertens. – 2006. – Vol. 8. 5. – P. 351–356.
466. Sarafidis P.A. State of hypertension management in the United States: confluence of risk factors and the prevalence of resistant hypertension / P.A. Sarafidis G.L. Bacris // J. Clin. Hypertens. – 2008. – Vol. 10, №2. – P. 130–139.
467. Sartori C. Interaction between nitric oxide and the cholinergic and sympathetic nervous system in cardiovascular control in humans / C.Sartori, M. Leporib, U. Scherrer // Pharmacology & Therapeutics. – 2005. – Vol. 106. – P. 209–220.
468. Sato R. Exposure of Drugs for Hypertension, Diabetes, and Autoimmune Disease During Pregnancy and Perinatal Outcomes: An Investigation of the Regulator in Japan / R. Sato, M. Ikuma, K. Takagi [et al.]. // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol. 94(1). – P. e386.
469. Savoia C. Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension / C. Savoia, L. Sada, L. Zezza [et al.] // Int. J. Hypertens. – 2011. – Vol. 2011. – ID 281240.
470. Scheen A.J. Fixed dose combination perindopril–lindapamide–lamlodipine (Triplixam) for the treatment of arterial hypertension / A.J. Scheen, P. Lancellotti, J. M. Krzesinski // Rev. Med. Liege. – 2014. Vol. 69, №10. – P. 565–570.
471. Schiebinger R.J. Effect of adrenergic and muscarinic cholinergic agonists on atrial natriuretic peptide secretion by isolated rat atria. Potential role of the autonomic nervous system in modulating atrial natriuretic peptide secretion. / R. J. Schiebinger, M. Z. Baker [et al.]. // J Clin Invest. – 1987. – Vol. 80. – P. 1687–1691
472. Schmidt, M.W. General atomic and molecular electronic structure system / M.W. Schmidt, K.K. Baldridge, J.A. Boatz, // Comput. Chem. – 1993. – Vol. 14. – P. 1347–1352.

473. Schmieder R.E. End organ damage in hypertension / R.E. Schmieder // Dtz. Arztebl. Int. – 2010. – Vol. 107, №49. – P. 866–873.
474. Schneider M.P. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the cardio vascular irbesartan project / M.P. Schneider, A.U. Kligbeil, C. Delles [et al.]. // Hypertension. – 2004. – Vol. 44. – P. 61–66.
475. Schulman I.H. Calcium channel blockers, endothelial dysfunction, and combination therapy / I. H. Schulman, M. Zachariah, L. Raij // Aging Clin. Exp. Res. – 2005. – Vol. 17, Suppl. 4. – P. 40–45.
476. Schulz E. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension / E.Schulz, T.Gori, T.Munzel // Hypertens. Res. – 2011. – Vol. 34. – P. 665–673.
477. Schulz E. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension/ E. Schulz , T.Gori, T.Münzel // Hypertens Res.– 2011.– V. 34.– N 6.– P. 665–673
478. Schulz E. Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthase. / E. Schulz // Blood.– 2006. – Vol. 107. – P. 2943–2951.
479. Schulz R. Recent advances in the understanding of the role of nitric oxide in cardiovascular homeostasis. / R. Schulz, T. Rassaf, P.B. Massion // Pharmacol Ther – 2005. – Vol. 108. – P. 225–256.
480. Seddon M. 465 Cardiomyocytes as effectors of nitric oxide signalling. / M. Seddon, A.M. Shah, B. Casadei // Cardiovasc Res– 2007. – Vol. 75. – P. 315–326.

481. Serg M. Nebivolol and metoprolol: long-term effects on inflammation and oxidative stress in essential hypertension / Serg M., Kampus P., Kals J., Zagura M [et al.]. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2012. – Vol. 72(5). – P. 427–432.
482. Sergienko I.V. Assessment of mildronat combined therapy effect on lipid spector inflammatory factors and endothelium function in patients with ischemic heart disease / I.V. Sergienko, V.V. Kucharchuk, S.A. Gabrusenco [et al.]. // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2007. – Vol. 3(3). – P. 10–14.
483. Sergienko I.V. Assessment of mildronat combined therapy effect on lipid spector inflammatory factors and endothelium function in patients with ischemic heart disease / I.V. Sergienko, V.V. Kucharchuk, S.A. Gabrusenco [et al.]. // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2007. – Vol. 3(3). – P. 10–14.
484. Seul K.H. Regulation of ANP secretion by cardiac Na⁺/Ca²⁺ exchanger using a new controlled atrial model. / K.H. Seul, J.H. Han, K.Y. Kang // Am. J. Physiol. Regul Integr Comp Physiol. – 2003. – V.284(1). – P. 31–40.
485. Shahin Y. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomised controlled trials / Y. Shahin, J. A. Khan, N. Samuel [et al.]. // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 216. – P. 7–16.
486. Shekhar S. Oral nifedipine or intravenous labetalol for hypertensive emergency in pregnancy: a randomized controlled trial / S. Shekhar, C. Sharma, S. Thakur [et al.]. // Obstet. Gynecol. – 2013. Vol. 122, №5. – P. 1057–1063.
487. Shimamoto K. Long-term safety and efficacy of high-dose controlled-release nifedipine in Japanese patients with essential hypertension / K. Shimamoto, M. Kimoto, Y. Matsuda [et al.]. // Hypertens Res. – 2015. Vol. 38, №10. – P. 695–700.
488. Shin-Da Lee. Role of calcineurin in Porphyromonas gingivalis-induced myocardial cell hypertrophy and apoptosis / Shin-Da Lee, Wei-Wen Kuo, Ding-Yu Lin. // Journal of biomedical science. – 2005. – Vol. 13. – P. 251–260.
489. Shirley M. Perindopril/Amlodipine (Prestalia®): A Review in Hypertension / M. Shirley, P.L. McCormack // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2015. Vol. 15, №5. – P. 363–370.

490. Sica D.A. Hypertension, renal disease, and drug considerations / D.A. Sica // J. Clin. Hypertens. 2004. – Vol. 10 (suppl. 2). – P. 24 – 30.
491. Silva B.R. Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hypertension / B.R. Silva, L. Pernomian, L.M. Bendhack // Front Physiol. – 2012. – Vol. 3. – ID 441.
492. Skoumal R. Involvement of endogenous ouabain-like compound in the cardiac hypertrophic process in vivo / R. Skoumal, I. Szokodi, Aro J. [et al.]. // Life Sciences. – 2007. – Vol. 80. – P. 1303–1310.
493. Špinar J. Combination treatment of hypertension in 2015 / J. Špinar, J. Vítovec, L. Špinarová [et al.]. // Vnitr. Lek.– 2015. Vol. 61, №5. – P. 458–465.
494. Stafylas C. Carvedilol in hypertension treatment / C. Stafylas, A. Sarafidis // Vascular Health and Risk Management. – 2008. – Vol. 4, №1. – P. 23–30.,
495. Strasen J. Role of nNOS in cardiac ischemia-reperfusion injury. / J. Strasen, O. Ritter // Trends. Cardiovasc. Med. – 2011. – Vol. 21. – P. 58–63.
496. Strijdom H. Nitric oxide in the cardiovascular system: a simple molecule with complex actions / H. Strijdom, N. Chamane, A. Lochner // Cardiovasc. J. Afr. – 2009. – Vol. 20. – P. 303–310.
497. Sudano I. Protection of endothelial function: targets for nutritional and pharmacological interventions / I. Sudano, L. E. Spieker, F. Hermann [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2006. – Vol. 47, Suppl. 2. – S136–1150.
498. Sussman M.A. Altered focal adhesion regulation correlates with cardiomyopathy in mice expressing constitutively active rac1 / M.A. Sussman, S. Welch, A. Walker et al. // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 105. – P. 875–886.]
499. Taddei S. Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies / S. Taddei, L. Ghiadoni, A. Virdis [et al.] // Curr. Pharm. Des. – 2003. – Vol. 9. – P. 2385–2402.
500. Taddei S. RAS inhibitors' dose-dependent efficacy: myth or reality? / S. Taddei // Curr. Med. Res. Opin.– 2015. Vol. 31, №7. – P. 1245–1256.,

501. Taigen T. Targeted inhibition of calcineurin prevents agonist-induced cardiomyocyte hypertrophy / T. Taigen, L.J. De Windt, H.W. Lim [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 1196–1201.
502. Tamargo J. Cardiac electrophysiological effects of nitric oxide. / J. Tamargo, R. Caballero, R. Gómez [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2010. – Vol. 87. – P. 593–600.
503. Tang B. Ellagic acid prevents monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension via inhibiting NLRP3 inflammasome activation in rats / B. Tang, G.X. Chen, M.Y. Liang [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 180. – P. 134–141.
504. Tang E. H. Prostanoids and reactive oxygen species: team players in endothelium-dependent contractions / E. H. Tang, P. M. Vanhoutte // *Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 122. – P. 140–149.
505. Tang E. H. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? / E. H. Tang, P. M. Vanhoutte // *Pflugers. Arch.* – 2010. – Vol. 459. – P. 995–1004.
506. Thomas S. R. Redox control of endothelial function and dysfunction: molecular mechanisms and therapeutic opportunities / S. R. Thomas, P. K. Witting, G. R. Drummond // *Antioxid. Redox Signal.* – 2008. – Vol. 10. – P. 1713–1765.,
507. Thuillez C. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects / C. Thuillez, V. Richard // *J. Hum. Hypertens.* – 2005. – Vol. 19, Suppl. 1. – S21–25.,
508. Titov V.N. 498 Essential polyenoic fatty acids and arterial hypertension. Mechanism of physiologic influence / V.N. Titov, S.F. Dugin, V.A. Dmitriev [et al.] // *Klinicheskaya i Laboratornaya Diagnostika.* – 2006. – Vol. 11. – P. 3–12.
509. Toblli J. E. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility / J. E. Toblli, F. DiGennaro, J. F. Giani [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2012. – Vol. 8. – P. 151–160.
510. Toda N. Age-related changes in endothelial function and blood flow regulation / N. Toda // *Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 133. – P. 159–176.
511. Toda N. Interaction of endothelial nitric oxide and angiotensin in the circulation / N. Toda, K. Ayajiki, T. Okamura // *Pharmacol Rev.* – 2007. – Vol. 59. – P. 54–87.

512. Tolstikova T.G. Complex of nifedipine with glycyrrhizic acid as a novel water-soluble antihypertensive and antiarrhythmic agent / T.G. Tolstikova, M.V. Khvostov, A.O. Bryzgalov [et al.] // *Letters in Drug Design and Discovery*. – 2009. – Vol. 6, №2. – P. 155–158.
513. Tomasi J. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models / J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi // *Chem Rev.* – 2005. – 105, N8. – P. 2999–3093.
514. Tomasoni L. Effects of treatment strategy on endothelial function / L. Tomasoni, S. Sitia, C. Borghi [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2010. – Vol. 9. – P. 840–844.].
515. Torok J. Participation of nitric oxide in different models of experimental hypertension / J. Torok // *Physiol. Res.* – 2008. – Vol. 57. – P. 813–825.
516. Tóth K. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus amlodipine in high risk hypertensive patients) / K. Tóth // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2014. Vol. 14, №2. – P. 137–145.
517. Tousoulis D. The role of nitric oxide on endothelial function / D. Tousoulis, A. M. Kampoli, C. Tentolouris [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 4–18.
518. Tousoulis D. Endothelial dysfunction: potential clinical implications / D. Tousoulis, M. Koutsogiannis, N. Papageorgiou [et al.] // *Minerva Med.* – 2010. – Vol. 101. – P. 271–284.
519. Touyz R. M. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension / R. M. Touyz, A. M. Briones // *Hypertens. Res.* – 2011. – Vol. 34. – P. 5–14.
520. Trenkwalder P. ACE inhibitors or ARBs for first-line treatment of arterial hypertension—who goes for the victory? / P. Trenkwalder // *MMW Fortschr. Med.* – 2014. – Vol. 156(20). – P. 52–54.
521. Triggle C. R. The endothelium: influencing vascular smooth muscle in many ways / C. R. Triggle, S. M. Samuel, S. Ravishankar [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 90. – P. 713–738.
522. Tropsha A. Variable selection QSAR modeling, model validation, and virtual screening / A. Tropsha // *An. Rep. Comp. Chem.* – 2007. – Vol. 2. – P. 113–168.

523. Tsai W–C. Treatment options for hypertension in high-risk patients / W–C. Tsai // Vascular Health and Risk Management. – 2011. – Vol. 7. – P. 137–141.
524. Tsvetkova M.V. Significance of non–etherificated fatty acids in pathogenesis of cardiovascular diseases / M.V. Tsvetkova, V.N. Khirmanov, N.N. Zybina // Arterial'naya Gipertenziya. – 2010. – Vol. 6(1). – P. 93–103.
525. Uluç K. Focal cerebral ischemia model by endovascular suture occlusion of the middle cerebral artery in the rat / K. Uluç, A. Miranpuri, G. C. Kujoth // J. Vis. Exp. – 2011. – V. 48. – doi: 10.3791/1978.
526. Van Bortel L.M. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis / Van Bortel L.M.// Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2008. – 8(1). – 35–144.
527. Van Driest S. A novel TPM1 mutation in a hypertrophic cardiomyopathy family with sudden cardiac death in childhood / S. Van Driest, M. Will, D. Atkins // American J. Cardiology. – 2002. – Vol. 90. – P. 1123–1127.
528. Van Hinsbergh V.W. Endothelium – role in regulation of coagulation and inflammation / V. W. Van Hinsbergh // Semin. Immunopathol. – 2012. – Vol. 34. – P. 93–106.
529. Vanhoutte P. M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis / P. M. Vanhoutte // Circ J. – 2009. – Vol. 73. – P. 595–601.
530. Vanhoutte P.M. Endothelium-dependent contractions in hypertension: when prostacyclin becomes ugly / P. M. Vanhoutte // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 526–531.
531. Vanommeslaeghe K. Molecular mechanics / K. Vanommeslaeghe, O. Guvench, A.D. MacKerell // Curr. Pharm. Des. – 2014. – Vol. 20. –P. 3281–3292.
532. Vapaatalo H. Role of endothelium and nitric oxide in experimental hypertension / H. Vapaatalo, E. Mervaala, M. L. Nurminen // Physiol. Res. – 2000. – Vol. 49. – P. 1–10.
533. Vaz–de–Melo R.O. Nebivolol reduces central blood pressure in stage I hypertensive patients: experimental single cohort study / R.O. Vaz-de-Melo, L.T. Giollo–Júnior [et al.].// Sao. Paulo. Med. J.– 2014. Vol. 132, №5. – P. 290–296.

534. Vega R.B. Dual roles of modulatory calcineurin-interacting protein 1 in cardiac hypertrophy / R.B. Vega, B. A. Rothermel, C. J. Weinheimer [et al.]. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100. – P. 669–674.].
535. Ventura H.O. Mechanisms of hypertension in cardiac transplantation and the role of cyclosporine / H.O. Ventura, F.S. Malik, M.R. Mehra [et al.]. // *Curr. Opin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 12. – P. 375–381.
536. Viridis A. Endothelial aging and gender / A. Viridis, S. Taddei // *Maturitas.* – 2012. – Vol. 71. – P. 326–330.
537. Wang J. Lifestyle choices and endothelial function: risk and relevance / J. Wang, M. E. Widlansky // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 209–224.
538. Watchell K. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in patients with left ventricular hypertrophy and systemic hypertension (the LIFE Study) / K. Watchell, V. Palmieri, E. Gerds [et al.]. // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106, 7. – P. 999–1005.
539. Weiss R. Nebivolol: a novel beta-blocker with nitric oxide–induced vasodilatation / R. Weiss // *Vascular Health and Risk Management.* – 2006. – Vol. 2, №3. – P. 303–308.
540. Wendel S.A. Renin-angiotensin system and sympathetic nervous system in cardiac pressure-overload hypertrophy / S.A. Wendel, A. Cross, R. Speth [et al.]. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. 2797–2806.
541. Whaley-Connell A. Nebivolol reduces proteinuria and renal NADPH oxidase-generated reactive oxygen species in the transgenic Ren2 rat. / A. Whaley-Connell, J. Habibi, M. Johnson [et al.]. // *Am J Nephrol.* – 2009. – Vol. 30. – P. 354–360
542. Wilkins B. J. Calcineurin/NFAT coupling participates in pathological, but not physiological, cardiac hypertrophy / B. J. Wilkins, Y. S. Dai, O. F. Bueno [et al.]. // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. 110–118.
543. Williams B. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004. (BHA–IIV): summary / B. Williams, N.R. Poulter, M.J. Brown [et al.]. // *BMJ.* – Vol. 328. – P. 634–640.

544. Wiysonge C.S. Beta-blockers for hypertension / Wiysonge C.S., H. Bradley, B. Mayosi [et al.]. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2007. – 24 (1) – P. 209–224.
545. Wójcicka G. Role of extracellular signal-regulated kinases (ERK) in leptin-induced hypertension / G. Wójcicka, A. Jamroz-Wiśniewska, S. Widomska [et al.] // *Life Sci.* – 2008. – Vol. 82(7–8). – Vol. 402–412.
546. Wong W. T. Endothelial dysfunction: the common consequence in diabetes and hypertension / W. T. Wong, S. L. Wong, X. Y. Tian [et al.]. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 300–307.].
547. Xin C. The β -Catenin/T-cell factor/Lymphocyte enhancer factor signaling pathway is required for normal and stress-induced cardiac hypertrophy / C. Xin, S.P. Shevtsov // *Molecular and cellular biology.* – 2006. – Vol. 26. – P. 4462–4473.
548. Xu J.X. Protection from vascular endothelial dysfunction in acute glycemic load-induced primary hypertension by vitamin C and E / J.X. Xu, L. Su, L. Chen [et al.]. // *Genet. Mol. Res.* – 2014. – Vol. 13(3). – P. 7246–7255.
549. Yang S. Angiotensin II receptor type 1 autoantibodies promote endothelial microparticles formation through activating p38 MAPK pathway / S. Yang, Q. Zhong, Z. Qiu [et al.] // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32(4). – P. 762–770.
550. Yilmaz M.B. Impact of beta-blockers on sleep in patients with mild hypertension: a randomized trial between nebivolol and metoprolol / M.B. Yilmaz // *Adv. Ther.* – 2008 Sep. – 25(9). – 871–l83.
551. Yli-Jama P. Serum free fatty acid pattern and risk of myocardial infarction: a case-control study. / P. Yli-Jama¹, H.E. Meyer, J. Ringstad [et al.]. // *J Intern Med.* – 2002. – Vol. 251. – P. 19–28.
552. Yu Z. Relative changes between calcium content and number of atrial specific granules induced by water and salt loading. / Z. Yu, C.S. Zhong. // *Sheng Li Xue Bao.* – 1995. – Vol. 47. – P. 463–470.
553. Zarzuelo M.J. Antihypertensive effects of peroxisome proliferator-activated receptor- β activation in spontaneously hypertensive rats / M. J. Zarzuelo, R. Jiménez, P. Galindo // *Hypertension.* – 2011. – V. 58, № 4. – P. 733–743.].

554. Zepeda R. J. Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension / R. J. Zepeda, R. Castillo, R. Rodrigo [et al.] // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2012. – Vol. 111. – P. 309–316.
555. Zhang Z. Historic perspective and recent advances in major animal models of hypertension / Z. Zhang, Z. Sun // *Acta Pharmacologica Sinica.* – 2005. – Vol. 26, №3. – P. 295–301
556. Zhao X. Comparative molecular field analysis (CoMFA) and comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) studies on α_1 -adrenergic receptor antagonists based on pharmacophore molecular alignment / X. Zhao, M. Chen, B. Huang [et al.]. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2011. – Vol. 12, №10. – P. 7022–7033.
557. Zhong C.S. Atrial specific granules are an intracellular calcium store. / C.S. Zhong, Z. Yu, W.Q. Yu, Y.P. Ling // *Sheng Li Xue Bao.* – 1994. – Vol. 46. – P. 30–35.
558. Zhou M. S. Thiazide diuretics, endothelial function, and vascular oxidative stress / M. S. Zhou, I. H. Schulman, E. A. Jaimes [et al.]. // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 494–500.
559. Ziolo M.T. Nitric oxide signalling and the regulation of myocardial function. / M.T. Ziolo, M.J. Kohr, H. Wang // *J Mol Cell Cardiol* – 2008. – Vol. 45. – P. 625–632.
560. Zou Y. Calcineurin plays a critical role in the development of pressure overload-induced cardiac hypertrophy / Y. Zou, Y. Hiroi, H. Uozumi [et al.]. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 97–101.

ДОДАТКИ

Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор Івано-Франківського
національного медичного університету

Ерстенюк Г.М.

_____ 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** дослідження синтетичних та природних метаболічних препаратів при артеріальній гіпертензії.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 03057, м. Київ, пр. Перемоги, 34, здобувач Довгань Р.С.

3. **Джерела інформації:**

1. Довгань Р.С. Вплив небівололу на процеси перекисного окиснення ліпідів у плазмі крові та міокарді щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, В. А. Стежка, І. С. Чекман // Фармацевтичний журнал – 2014. – № 3. – С. 88–94.

2. Довгань Р.С. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів / М.І. Загородній, Р.С. Довгань, О.О. Нагорна, Л.І. Кучеренко, І.А. Свінцицький // Монографія, – К.: Задруга, 2014. – 280 с

3. Довгань Р.С. Порівняльний аналіз змін жирних кислот в органах та крові щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2013. – Вип. 2.– Т.2 (101) – С. 97 – 103

4. **Де і коли впроваджено:** у навчальний процес кафедри фармакології у 2015/2016 навчальному році.

5. **Результат впровадження:** дана інформація присвячена актуальному питанню фармакології. Проведеними експериментальними дослідженнями встановлено, що метаболічні препарати разом з антигіпертензивними засобами відновлюють показники перекисного окиснення ліпідів у порівнянні з монотерапією антигіпертензивними засобами. Отримані Довганем Р.С. результати співпадають з науковими дослідженнями кафедри фармакології.

6. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології, протокол № 1 від 30 вересня 2016 р.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри фармакології,

доктор медичних наук, професор

 Шеремета Л.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського»
д-р. біол. наук, проф. І.М. Кліш
« » 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** дослідження синтетичних та природних метаболічних препаратів при артеріальній гіпертензії.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 03057, м. Київ, пр. Перемоги, 34, здобувач Довгань Р.С.
3. **Джерела інформації:**

1. Довгань Р.С. Ультраструктурні зміни міокарду шурів з артеріальною гіпертензією при комбінованому застосуванні небіволулу і периндоприлу з елгацином / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – Вип. 4. – Т.2 (114) – С. 224 – 230.
2. Довгань Р.С. Вплив небіволулу на ультраструктуру передсердя шурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – Вип. 2. – Т.3 (109) – С. 260 – 264.
3. Довгань Р.С. Вплив периндоприлу на ультраструктуру передсердних кардіоміоцитів серця шурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, І.С. Чекман, С.М. Чухрай, В.В. Ткаченко // Фармацевтичний журнал – 2013. – № 6. – С. 93–101

4. **Де і коли впроваджено:** у навчальний процес кафедри фармакології у 2015/2016 навчальному році.

5. **Результат впровадження:** дана інформація присвячена актуальному питанню фармакології. Проведеними експериментальними дослідженнями встановлено, що метаболічні препарати разом з антигіпертензивними засобами відновлюють морфометричні показники міокарду у порівнянні з монотерапією антигіпертензивними засобами Отримані Довганем Р.С. результати співпадають з науковими дослідженнями кафедри фармакології.

6. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології, протокол № 2 від 15 вересня 2016 р.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри фармакології,
доктор медичних наук, професор

О.О.К.

Олещук О.М.

ЗАТВЕРДЖУЮ


Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. В.В. М'ясоєдов
 «__» _____ 20__ р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.):** дослідження квантово-хімічних властивостей антигіпертензивних препаратів: ніфедипін, небіволол.
2. **Ким і коли запропонований:** кафедра фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 03057, м. Київ, пр. Перемоги, 34, здобувач Довгань Р.С.
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.):**
 - 1) Довгань Р.С. Ультраструктура міокарда лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією за умов застосування небівололу / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2013. – Вип. 4. – Т.1 (104) – С. 263 – 268;
 - 2) Довгань Р.С. Небіволлол: квантово-хімічні властивості / О.О. Казакова, Р.С. Довгань, М.І. Загородній, І.С. Чекман // Доповіді Національної академії наук України – 2015. – № 12. – С. 76–82;
 - 3) Довгань Р.С. Структурно-функціональні зміни міокарда гіпертензивних щурів при застосуванні індапаміду та елагової кислоти / Р.С. Довгань, І.С. Чекман // «Лік. справа=Врачеб. дело» – 2015. – № 3–4. – С. 145–150.
4. **Де і коли впроваджено:** у науковий процес кафедри медичної та біоорганічної хімії у 2016 році.
5. **Результати застосування методу за період з 01.01.2016р. по 31.12.2016р.**
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** дана інформація присвячена актуальному питанню медичної та біоорганічної хімії. Цими дослідженнями автор показав взаємозв'язок між хімічною структурою та механізмом антигіпертензивної дії ніфедипіну, небівололу.
7. **Зауваження, пропозиції:** рекомендовано для подальшого використання при виконанні НДР.

Акт впровадження обговорено та затверджено на засіданні кафедри медичної та біоорганічної хімії, протокол № 21 від 07 жовтня 2016 р.

Відповідальний(і) за впровадження: к.фарм.н., доц. Лук'янова Л.В.

11.10.2016р.
(дата)

(підпис)

Зав. кафедри медичної та біоорганічної хімії,
доктор фармацевтичних наук, професор

Абверова Сирова Г.О.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова
акад. НАМН України, д.мед.н., проф.

В.М. Мороз

2016р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** дослідження синтетичних та природних метаболічних препаратів при артеріальній гіпертензії.
 2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 03057, м. Київ, пр. Перемоги, 34, здобувач Довгань Р.С.
 3. **Джерела інформації:**
 1. Dovgan R.S. Changes mitochondrial function brain in rats with hypertension and in applying metabolite drugs / R.S. Dovgan, I.S. Chekman // Modern science – modern veda – 2014. – № 3. – С. 9–16..
 2. Довгань Р.С. Структурно-функціональні зміни міокарда гіпертензивних щурів при застосуванні індапаміду та елагової кислоти / Р.С. Довгань, І.С. Чекман // «Лік. справа=Врачеб. дело» – 2015. – № 3–4. – С. 145–150.
 3. Dovgan R.S. Effect of indapamide and elgacin emulcifying processes in the mitochondria of cardiomyocytes in rats with hypertension / R.S. Dovgan, I.S. Chekman // Modern science – modern veda – 2015. – № 3. – С. 128–133.
 4. **Де і коли впроваджено:** у науково-педагогічний процес кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова у 2015/2016 навчальному році.
 5. **Результат впровадження:** дана інформація присвячена актуальному питанню фармакології. Проведеними експериментальними дослідженнями встановлено, що метаболічні препарати разом з антигіпертензивними засобами відновлюють ультраструктурні показники мітохондрій в міокарді у порівнянні з монотерапією антигіпертензивними засобами. Отримані Довганем Р.С. результати співпадають з науковими дослідженнями кафедри фармакології ВНМУ.
 6. **Зауваження та пропозиції:** немає.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології, протокол № 2 від 23 вересня 2016 р.

Відповідальний за впровадження:
Зав. кафедри фармакології,
доц. тор медичних наук, професор

Н.І. Волошук

ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Довгань Р.С. Вплив індапаміду на проникливість мембран еритроцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, Л.І. Антоненко, І.С. Чекман // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 6(25). – С. 27–29. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).
2. Довгань Р.С. Вивчення антигіпертензивного впливу амлодипіну, бісопрололу, елгацину та їх комбінацій у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / А.М. Пузиренко, Н.О. Горчакова, І.С. Чекман [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2011. – Т 18, № 1. – С. 76–78. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).
3. Довгань Р.С. Сучасні клініко-фармакологічні аспекти застосування блокаторів кальцієвих каналів в медичній практиці / А.М. Пузиренко, Н.О. Горчакова, І.С. Чекман [та ін.] // Укр. наук. молодіжний журнал – 2012. – № 3. – С. 30 – 34. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).
4. Довгань Р.С. Зміни артеріального тиску при застосуванні індапаміду у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Фармакологія та лікарська токсикологія – 2012. – № 4 (29). – С. 80 – 82.
5. Довгань Р.С. Ультраструктура міокарда лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією за умов застосування небівололу / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2013. – Вип. 4. – Т.1 (104). – С. 263 – 268.
6. Довгань Р.С. Вплив периндоприлу на ультраструктуру передсердних кардіоміоцитів серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, І.С. Чекман, С.М. Чухрай, [та ін.] // Фармацевтичний журнал – 2013. – № 6. – С. 93–101. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані

експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

7. Довгань Р.С. Порівняльний аналіз змін жирних кислот в органах та крові щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2013. – Вип. 2. – Т.2 (101). – С. 97 – 103.

8. Довгань Р.С. Ультраструктура лівого шлуночка серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією у разі застосування периндоприлу / Р.С. Довгань // Фармацевтичний журнал – 2014. – № 1. – С. 93 – 102.

9. Довгань Р.С. Особливості впливу елгацину на ультраструктуру міокарда лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – Вип. 1 (106). – С. 236 – 241.

10. Довгань Р.С. Вплив небівололу на ультраструктуру передсердя щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – Вип. 2. – Т.3 (109). – С. 260 – 264.

11. Довгань Р.С. Вплив небівололу на процеси перекисного окиснення ліпідів у плазмі крові та міокарді щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, В. А. Стежка, І. С. Чекман // Фармацевтичний журнал – 2014. – № 3. – С. 88–94. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

12. Dovgan R.S. Changes mitochondrial function brain in rats with hypertension and in applying metabolite drugs / R.S. Dovgan, I.S. Chekman // Modern science – modern veda – 2014. – № 3. – С. 9–16. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).

13. Довгань Р.С. Зміни вмісту жирних кислот в міокарді та плазмі крові щурів з артеріальною гіпертензією при застосуванні антигіпертензивних засобів / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – Вип. 3. – Т.2 (111). – С. 130–134.

14. Довгань Р.С. Вплив ніфедипіну при сумісному застосуванні з кверцетином на жирнокислотний спектр ліпідів кардіоміоцитів у щурів з артеріальною

гіпертензією / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – Вип. 4.– Т.1 (113). – С. 94 – 97.

15. Довгань Р.С. Ультраструктурні зміни міокарда щурів з артеріальною гіпертензією при комбінованому застосуванні небівололу і периндоприлу з елгацином / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – Вип. 4. 4.– Т.2 (114). – С. 224–230.

16. Довгань Р.С. Вплив периндоприлу на проникливість мембран еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, Л.І. Антоненко, І.С. Чекман // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – Вип. 4.– Т.3(115) – С. 122–125. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

17. Dovgan R.S. Morphological changes of hypertension rat myocardium at antihypertensive and metabolic pharmacocorrection / R.S. Dovgan, I.S. Chekman // Modern science – moderni veda – 2015. – № 2. – С. 168–173. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).

18. Довгань Р.С. Вплив периндоприлу на артеріальний тиск та систему вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів в міокарді щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, Н.О. Горчакова // Вісник проблем біології та медицини – 2015. – № 2.– Т.1 (118). – С. 127–132. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).

19. Довгань Р.С. Небіволол: квантово-хімічні властивості / О.О. Казакова, Р.С. Довгань, М.І. Загородній [та ін.] // Доповіді Національної академії наук України – 2015. – № 12. – С. 76–82. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

20. Довгань Р.С. Структурно-функціональні зміни міокарда гіпертензивних щурів при застосуванні індапаміду та елаговой кислоти / Р.С. Довгань, І.С. Чекман // «Лікувальна справа. Врачебное дело» – 2015. – № 3–4. – С. 145–150.

(Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

21. Довгань Р.С. Зміни метаболізму в міокарді щурів з артеріальною гіпертензією/ Р.С. Довгань, М.І. Загородний. // Лікувальна справа. Врачебное дело – 2015. - №7-8 – С. 149-155. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).

22. Довгань Р.С. Ніфедипін: квантово-фармакологічні властивості / Р.С. Довгань, О.О. Казакова, М.І. Загородній // Вісник проблем біології та медицини – 2015. – Вип. 3.– Т.2 (123) – С. 127–132. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

23. Dovgan R.S. Effect of indapamide and elgacin emulcifying processes in the mitochondria of cardiomyocytes in rats with hypertension / R.S. Dovgan, I.S. Chekman // Modern science – moderni veda – 2015. – № 3. – С. 128–133. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).

24. Довгань Р.С. Обмін жирних кислот, як об'єкт впливу антигіпертензивних та метаболічних препаратів / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2015. – Вип. 3.– Т.1 (122). – С. 18–23.

25. Довгань Р.С. Енергетичний та метаболічний обмін в антигіпертензивній терапії артеріальної гіпертензії / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2015. – № 2.– Т.4 (121). – С. 127–132.

26. Довгань Р.С. Периндоприл – квантово-фармакологічні властивості / Р.С. Довгань, О.О. Казакова, М.І. Загородний // «Лікувальна справа. Врачебное дело»– 2016. – № 7–8. – С. 134–139. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

27. Довгань Р.С. Вплив ніфедипіну на зміни жирнокислотного спектру ліпідів міокарда при сумісному застосуванні з ангіоліном та елгацином у щурів з

артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, Т.С. Брюзгіна, М.І. Загородний // Вісник проблем біології та медицини – 2017. – № 2 (136) – С. 115–119. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

28. Довгань Р.С. Новий оригінальний метаболіотропний ендотеліопротектор “ангіолін”: квантово — хімічні параметри та особливості фармакологічної дії / І.С. Чекман, О.О. Казакова, І.А. Мазур [та ін.] // Доповіді Національної академії наук України – 2017. – № 8. – С. 86–93. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

29. Довгань Р.С. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів / М.І. Загородній, Р.С. Довгань, О.О. Нагорна [та ін.] // Монографія, – К.: Задруга, 2014. – 280 с. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

30. Деклараційний патент на корисну модель UA 75395 ПМК⁷ (2006.01) G 01 N33/68. Спосіб оцінки використання антигіпертензивних препаратів при артеріальній гіпертензії / Довгань Р.С. Горчакова Н.О. Брюзгіна Т.С. – 201207072 заявл. 12.06.2012; опубл. 26.11.2012, Бюл. № 7.

31. Деклараційний патент на корисну модель UA 95996 ПМК⁵¹ (2015.01) A61K 36/00. Спосіб оцінки ефективності лікування артеріальної гіпертензії / Довгань Р.С. - и 201408944 заявл. 08.08.2014; опубл. 12.01.2015, Бюл. № 1.

32. Деклараційний патент на корисну модель UA 96031 ПМК⁵¹ (2015.01) A61K 36/00. Спосіб визначення впливу периндоприлу на ультраструктуру лівого шлуночка міокарда щурів з артеріальною гіпертензією / Довгань Р.С. - и 201409095 заявл. 13.08.2014; опубл. 12.01.2015, Бюл. № 1.

33. Деклараційний патент на корисну модель UA 95997 ПМК⁵¹ (2015.01) A61K 36/00. Спосіб оцінки ефективності небівололу при лікуванні міокарда лівого шлуночка серця щурів з артеріальною гіпертензією / Довгань Р.С. - и 201408946 заявл. 08.08.2014; опубл. 12.01.2015, Бюл. № 1.

34. Деклараційний патент на корисну модель UA 96263 ПМК⁵¹ (2015.01) A61K 36/00. Спосіб визначення впливу периндоприлу на ультраструктуру передсердних кардіоміоцитів міокарда щурів з артеріальною гіпертензією / Довгань Р.С. - и 201408940 заявл. 08.08.2014; опубл. 12.01.2015, Бюл. № 1.

35. Довгань Р.С. Покращення енергетичних процесів в міокарді при експериментальній артеріальній гіпертензії за умов сумісного застосування антигіпертензивних препаратів індапаміду та небівололу з метаболічним засобом елгацин / І.С. Чекман., Р.С. Довгань // Інформаційний лист. – К., – 2016. – №107. – 4с.

36. Довгань Р.С. Метаболітотропні препарати: квантово-хімічні та фармакологічні аспекти Наукові дослідження-теорія та експеримент / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова А.С. Свінціцький [та ін.] // Матеріали шостої міжнародної науково-практичної конференції 17-19 травня Полтава – 2010. – С. 75–76.

37. Довгань Р.С. Взаємозв'язок жирно-кислотного складу та структури міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // XIII Конгрес СФУЛТ, 01-03 жовтня 2010 р., м. Львів. – С. 602–603.

38. Довгань Р.С. Вплив індапаміду на рівень артеріального тиску у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / А.В. Головчак, Р.С. Довгань / Матеріали міжнародної науково-практичної конференції до всесвітнього дня здоров'я. // Укр. наук. молодіжний журнал – 2011. – № 2. – С. 265.

39. Довгань Р.С. Визначення антигіпертензивного впливу амлодипіну, бісопрололу, елгацину та їх комбінації у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.. / А.М. Пузиренко, Н.О. Горчакова, І.С. Чекман, [та ін.] // Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансері за ція, профілактика та лікування Матеріали регіональної науково-практичної конференції Івано-Франківськ – 2011. – С. 23.

40. Довгань Р.С. Ефективність індапаміду при сумісному застосуванні з елгацином на рівень артеріального тиску у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Мат. наукового форуму, присвяченого 170-річчю

кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 25-26 травня 2011 р., м. Київ. – С. 47.

41. Довгань Р.С. Вплив індапаміду на проникливість мембран еритроцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань Л.І. Антоненко // Мат. наукового форуму, присвяченому 170-річчю кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 25-26 травня 2011 р., м. Київ. – С. 46.

42. Довгань Р.С. Специфічна активність похідних дигідропіридину в експерименті на щурах зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, Н.О. Горчакова // XI з'їзд ВУЛТ, Харків – 2011. – С. 281.

43. Довгань Р.С. Ефективність ніфедипіну на нормалізацію жирнокислотного спектру ліпідів кардіоміоцитів при сумісному застосуванні з кверцетином у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань, Т.С. Брюзгіна // Український науковий молодіжний журнал – 2012. – № 1. – С. 274–275.

44. Довгань Р.С. Морфометрический анализ трансэндотелиального переноса веществ в кровеносных капиллярах миокарда крыс с артериальной гипертензией / С.Н. Чухрай, Л.В. Натрус, Ю.Б. Чайковский, [и др.] // Адаптация развивающегося организма: материалы XIII Международной научной школы-конференции 9-13 июня – Казань: Вестфалика, 2016. – 121–123.

Матеріали дисертаційної роботи представлені:

1. Науковий форум, присвячений 170-річчю кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ, 25-26 травня 2011) - доповідь
2. Регіональна науково-практична конференція «Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансерізація, профілактика та лікування» (м. Івано-Франківськ, 2011) - доповідь
3. Науково-практична конференція до всесвітнього дня здоров'я (м. Київ, 2011) - доповідь
4. Международная научная школа-конференция (г. Казань, 9-13 июня 2016) - доклад