

# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

## ВЛИЯНИЕ КАПТОПРИЛА НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ, ВАЗОДИЛАТАТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ ЭНДОТЕЛИЯ И ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭТИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У КРЫС SHR

А. В. Сидехменова, О. И. Алиев, А. М. Анищенко, А. Ю. Шаманаев, М. Б. Плотников<sup>1</sup>

Одной из задач применения антигипертензивной терапии является профилактика сердечно-сосудистых осложнений, однако ожидаемый эффект не достигается в полной мере только за счёт контроля артериального давления. На крысах SHR исследовано влияние курсового введения каптоприла на реологические свойства крови, индекс вазодилатирующей активности эндотелия (ИВА), артериальное давление и их взаимосвязь. У крыс SHR систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) были выше на 28 – 33 %, по сравнению с крысами WKY. По сравнению с нормотензивными животными у крыс SHR повышена вязкость крови (ВК) в диапазоне скоростей сдвига  $30 - 450 \text{ с}^{-1}$  на 12 – 15 % ( $p \leq 0,020$ ), агрегация эритроцитов на 22 % ( $p = 0,012$ ) и снижена деформируемость эритроцитов в диапазоне напряжений сдвига 3 – 20 Па на 2 – 8 % ( $p \leq 0,028$ ). У крыс SHR ИВА был на 26 % ниже ( $p = 0,030$ ), чем у крыс WKY. Каптоприл вызывал снижение САД и ДАД до уровня нормотензивных животных, но не оказывал влияния на реологические свойства крови и ИВА. У крыс WKY выявлена достоверная корреляция ВК в диапазоне скоростей сдвига  $30 - 450 \text{ с}^{-1}$  с ИВА ( $r$  от +0,60 до +0,67,  $p < 0,05$ ). Гемореологические параметры не коррелировали с САД и ДАД. У крыс SHR ВК коррелировала с ИВА только при  $450 \text{ с}^{-1}$  ( $r = +0,50$ ,  $p = 0,025$ ) и наблюдалась взаимосвязь САД с вязкостью плазмы ( $r = +0,64$ ,  $p = 0,008$ ) и агрегационным индексом ( $r = +0,69$ ,  $p = 0,003$ ). У крыс, получавших каптоприл, отсутствовали корреляционные связи между гемореологическими и гемодинамическими показателями. Таким образом, каптоприл снижал АД, но при этом нарушал контур регуляции сосудистого тонуса, связанный с изменением напряжения сдвига на сосудистой стенке, который играет важную роль в обеспечении адекватного локального кровотока.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; реологические свойства крови; вазодилататорная активность эндотелия; каптоприл; крысы SHR; крысы WKY.

### ВВЕДЕНИЕ

Антигипертензивные средства из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных артериальной гипертензией эффективно снижают артериальное давление (АД). Однако главной целью применения антигипертензивной терапии является профилактика тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, что не достигается в полной мере только за счёт контроля артериального давления. По данным мета-анализа результатов клинических исследований с оценкой риска сердечно-сосудистых осложнений при длительной терапии антигипертензивными средствами выяснилось, что реальное снижение частоты осложнений у лиц с артериальной гипертензией было намного ниже ожидаемой величины даже при дости-

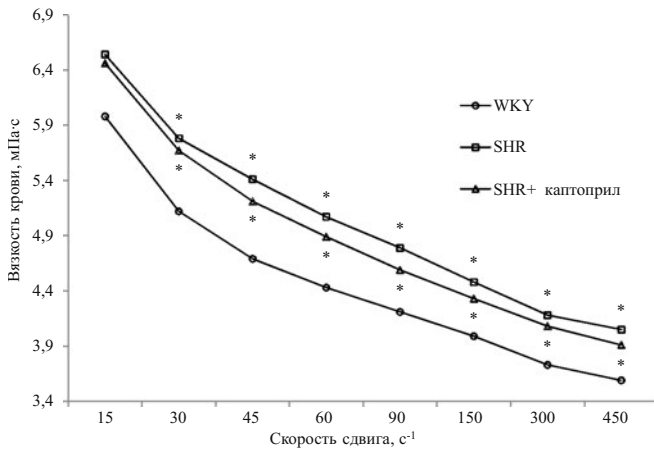
жении целевых уровней артериального давления [6]. Поэтому в последние годы особое внимание уделяется изучению микроциркуляторных нарушений при артериальной гипертензии и влиянию на этот показатель антигипертензивных средств [1, 3, 8, 9]. Накапливаются данные о том, что отдельные средства антигипертензивной терапии из группы ингибиторов АПФ (иАПФ) не оказывают положительного влияния на процессы микроциркуляции, так как неоднозначно влияют на реологические свойства крови [12] и функцию эндотелия [10].

Целью данной работы является изучение влияния каптоприла при курсовом введении на артериальное давление, реологические свойства крови и вазодилататорную активность эндотелия, а также оценка взаимосвязи этих показателей у гипертензивных крыс.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на животных категории SPF (ветеринарное свидетельство № 0581883 от

<sup>1</sup> “Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга” ФГБНУ “Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск, Россия”, Россия, 634028, Томск, пр. Ленина, 3, e-mail: sidehmenova@yandex.ru.



**Рис. 1.** Влияние курсового (6 недель) внутривенного введения каптоприла (20 мг/кг) на вязкость цельной крови (мПа · с) у крыс линии SHR.

\* Достоверные различия по сравнению со значениями у крыс линии WKY ( $p < 0,05$ ).

12.02.2015): 15 нормотензивных крысах линии Wistar-Kyoto (WKY) и 30 гипертензивных крысах линии SHR (spontaneously hypertensive rats), полученных из вивария ИБХ РАН, г. Пущино. В виварии НИИ-ФиРМ им. Е. Д. Гольдберга животных содержали в неполной барьерной системе при следующих параметрах окружающей среды: температура 20 – 24 °С, относительная влажность (50 ± 20) %, воздухообмен 12 – 15 объемов помещения в час, световой режим 12:12 ч. Содержание животных и уход за ними осуществляли в соответствии с правилами, изложенными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Протокол исследования утвержден комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга (протокол № 93062015). Возраст животных на начало эксперимента составлял 17 недель. Животные линии SHR ( $n = 15$ ) составили опытную группу и получали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента каптоприл (таблетки, Bristol-Myers Squibb, Австралия) в дозе 20 мг/кг в 1 % крахмальной слизи внутривенно однократно ежедневно в течение 6 недель. Животные контрольных групп линий SHR ( $n = 15$ ) и WKY ( $n = 15$ ) получали

эквивалентное количество 1 % крахмальной слизи. Животных брали в эксперимент через 3 ч после последнего введения.

Системное АД регистрировали неинвазивным методом на хвосте у бодрствующих животных с помощью системы измерения АД у мелких животных NIBP200A (“BioracSystems, Inc.”, США). Запись и обработку данных производили на компьютере с помощью программы “AcqKnowledge 4.2 for MP150”. Измерение АД неинвазивным методом проводили до начала и по окончании введения препарата.

Функциональное состояние эндотелия оценивали по значению индекса вазодилаторной активности (ИВА), который рассчитывали как отношение площади над кривой снижения АД в ответ на внутривенное введение эндотелийзависимого вазодилатора ацетилхолина (5 мкг/кг) к площади над кривой снижения АД в ответ на внутривенную инъекцию эндотелийнезависимого вазодилатора натрия нитропруссид (30 мкг/кг) [2].

Под наркозом (тиопентал натрия 60 мг/кг) катетеризовали общую сонную артерию и регистрировали АД датчиком TSD 104A на аппаратном комплексе для электрофизиологических исследований MP150 (“BioracSystems, Inc”, США). Непрерывную запись АД и последующую обработку данных производили на компьютере с помощью программы “AcqKnowledge 4.2 for MP150”.

Для оценки гемореологических параметров пробы крови забирали у крыс из общей сонной артерии. Кровь стабилизировали 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении объемов 9:1. Вязкость цельной крови измеряли на ротационном вискозиметре Brookfield DV-II-Pro с системой конус/плоскость при температуре 36 °С в диапазоне скоростей сдвига от 15 до 450 с<sup>-1</sup>, вязкость плазмы — при скорости сдвига 450 с<sup>-1</sup>. Гематокрит определяли методом центрифугирования в стеклянных капиллярах и выражали в процентах. Концентрацию фибриногена в плазме оценивали методом тромбообразования Клауса с использованием набора реагентов для определения концентрации фибриногена “Фибриноген-тест” на коагулометре “CormayKG-4”.

На анализаторе “Rheoscan-AnD 300” (RheoMedi-tech, Inc., Южная Корея) исследовали агрегацию эрит-

**Таблица 1.** Влияние курсового (6 недель) внутривенного введения каптоприла (20 мг/кг) на АД

Группа	САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.	
	До начала введения	После курсового введения	До начала введения	После курсового введения
WKY, $n = 15$	145 ± 7	145 ± 8	109 ± 4	112 ± 8
SHR, $n = 15$	201 ± 8*	215 ± 7*	152 ± 6*	153 ± 5*
SHR + каптоприл, $n = 15$	210 ± 5*	146 ± 8 <sup>+</sup> #	154 ± 3*	106 ± 5 <sup>++</sup>

\* Достоверные различия по сравнению со значениями у крыс линии WKY ( $p < 0,05$ );

+ достоверные различия по сравнению со значениями у крыс линии SHR ( $p < 0,05$ );

# достоверные различия по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$ ).

роцитов и деформируемость эритроцитов в диапазоне напряжений сдвига 7 – 20 Па [14, 15].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ “Statistica 8.0”. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее значение,  $m$  — стандартная ошибка среднего значения. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,050$ . Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Манна — Уитни. Взаимосвязь параметров оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У контрольных крыс SHR исходные значения как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД) были выше на 28 % по сравнению с нормотензивными животными ( $p \leq 0,0004$ ). К окончанию эксперимента значения САД и ДАД в контрольной группе оказались выше на 33 и 27 % соответственно по сравнению с нормотензивными животными ( $p \leq 0,005$ ). В опытной группе крыс SHR до начала введения каптоприла значения САД и ДАД были достоверно выше, чем у нормотензивных животных на 31 и 29 %, соответственно ( $p = 0,0001$ ). Курсовое введение каптоприла крысам SHR приводило к достоверному снижению у них АД до уровня нормотензивных животных. САД и ДАД у животных опытной группы после курсового введения каптоприла снижались на 30 и 31 % соответственно, по сравнению с исходными значениями ( $p = 0,0002$ ) (табл. 1).

У крыс SHR контрольной группы в период стабильно высокого артериального давления выявлены нарушения реологических свойств крови, которые проявлялись в достоверном увеличении вязкости крови в диапазоне скоростей сдвига  $30 - 450 \text{ с}^{-1}$  на 12 – 15 % ( $p \leq 0,020$ ), повышении агрегации эритроцитов (снижении полупериода агрегации эритроцитов на 22 %,  $p = 0,012$ ) и ухудшении деформируемости эритроцитов (снижении индекса элонгации эритроцитов в диапазоне напряжений сдвига 3 – 20 Па на 2 – 8 %,  $p \leq 0,028$ ) по сравнению с нормотензивными животными. Курсовое введение каптоприла крысам со спон-

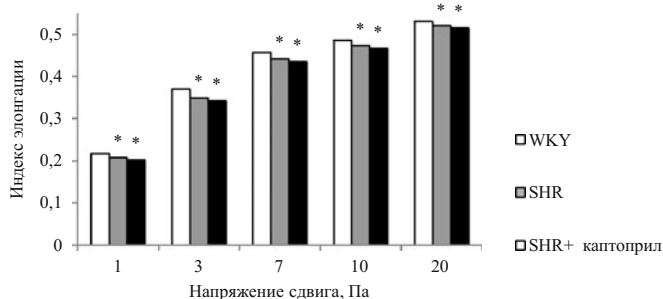


Рис. 2. Влияние курсового (6 недель) внутривенного введения каптоприла (20 мг/кг) на индекс элонгации эритроцитов у крыс линии SHR.

\* Достоверные различия по сравнению со значениями у крыс линии WKY ( $p < 0,05$ ).

танной гипертензией не оказывало влияния на реологические параметры крови (табл. 2, рис. 1 и 2).

Значения ИВА у крыс со спонтанной артериальной гипертензией были достоверно ниже на 26 %, чем у нормотензивных животных ( $p = 0,030$ ). После курсового введения каптоприла крысам SHR значение ИВА достоверно не отличалось от значений контрольных животных (табл. 2).

Корреляционный анализ гемореологических и гемодинамических параметров у животных WKY показал наличие достоверной положительной связи средней степени между значениями вязкости крови в диапазоне скоростей сдвига  $30 - 450 \text{ с}^{-1}$  и ИВА ( $r$  от +0,60 до +0,67,  $p < 0,05$ ) (рис. 3). Данная корреляционная взаимосвязь представляется вполне закономерной. Известно, что повышение вязкости крови приводит к повышению напряжения сдвига действующего на эндотелий стенки сосуда и способствует расширению сосудов [5, 15]. Такой механизм регуляции кровотока является одним из эффективных звеньев, обеспечивающих адекватное регионарное кровоснабжение. Широкие пределы скоростей сдвига, при которых вязкость крови коррелирует с вазодилатирующей активностью эндотелия, свидетельствует о высокой чувствительности данной системы. У крыс линии SHR в период стабильно высокого АД наблюдалась достоверная положительная связь средней степени между

Таблица 2. Влияние курсового (6 недель) внутривенного введения каптоприла (20 мг/кг) на реологические показатели крови и вазодилататорную активность эндотелия у крыс линии SHR

Группа	ВП	Ht	ФГ	$T_{1/2}$	AI	ИВА
WKY, $n = 15$	$1,04 \pm 0,01$	$46 \pm 1$	$1,9 \pm 0,1$	$21,1 \pm 1,2$	$17,1 \pm 1,1$	$0,73 \pm 0,06$
SHR, $n = 15$	$1,07 \pm 0,01$	$48 \pm 1$	$1,9 \pm 0,1$	$16,47 \pm 0,62^*$	$18,48 \pm 0,94$	$0,54 \pm 0,03^*$
SHR + каптоприл, $n = 15$	$1,09 \pm 0,01$	$47 \pm 1$	$2,0 \pm 0,1$	$16,58 \pm 1,47^*$	$20,52 \pm 1,25$	$0,60 \pm 0,05$

Примечание: ВП, мПа · с — вязкость плазмы; Ht, % — гематокрит; ФГ, г/л — фибриноген;  $T_{1/2}$ , с — полупериод агрегации эритроцитов; AI, % — агрегационный индекс; ИВА, отн. ед. — индекс вазодилататорной активности.

\* Достоверные различия по сравнению со значениями у крыс линии WKY ( $p < 0,05$ );

+ достоверные различия по сравнению со значениями у крыс линии SHR ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 3.** Корреляционные взаимосвязи гемодинамических и гемореологических параметров у крыс WKY и контрольных крыс SHR.

значениями вязкости крови с ИВА, но она была менее выражена ( $r = +0,50$ ,  $p = 0,025$ ) и наблюдалась только на самой высокой скорости сдвига ( $450 \text{ c}^{-1}$ ) (рис. 3). Выявленные различия корреляционных взаимосвязей вязкости крови с ИВА у крыс линии WKY и SHR позволяют предполагать нарушение чувствительности эндотелия к изменению сдвиговых усилий у спонтанно гипертензивных животных. В ряде исследований показано, что у крыс SHR в период стабильно высокого АД нарушены ответы на вазодилатирующие вещества, однако механизмы развития эндотелиальной дисфункции остаются неясны [4, 12]. Кроме того, у крыс линии SHR выявлена прямая корреляция средней степени между уровнем САД и агрегационным индексом эритроцитов ( $r = +0,69$ ,  $p < 0,003$ ) и уровнем САД и вязкостью плазмы ( $r = +0,64$ ,  $p < 0,008$ ) (рис. 3). Данные корреляции позволяют предположить, что нарушение реологических свойств крови является одним из компонентов патогенеза артериальной гипертензии.

У крыс линии SHR после курсового введения каптоприла отсутствовали статистически значимые корреляции между показателями гемодинамики и реологическими свойствами крови. Вероятно, это связано с выраженным влиянием каптоприла на тонус сосудов [11, 16] и нивелированием на этом фоне влияния гемореологических факторов на гемодинамику. С одной стороны, это может расцениваться как положительный эффект препарата, так как при применении каптоприла у крыс SHR отсутствовали значимые взаимосвязи между САД и гемореологическими показателями, что характерно и для нормотензивных животных. С другой стороны, введение каптоприла приводило к устранению взаимосвязи между вязкостью крови и вазоди-

латирующей активностью эндотелия, которая имеет выраженный характер у нормотензивных животных и в значительно меньшей степени (только для высокой скорости сдвига), тем не менее, присутствует у гипертензивных животных контрольной группы. Данный эффект препарата можно расценивать как выпадение контура регуляции сосудистого тонуса, связанного с вазодилатирующим ответом эндотелия на сдвиговое воздействие, который играет важную роль в обеспечении адекватного локального кровотока [5, 15]. Дисрегуляция локального кровотока может являться одной из причин сохранения опасности нарушений кровообращения в органах-мишенях в условиях антигипертензивной терапии [6, 10].

## ВЫВОДЫ

1. Курсовое (6 недель) внутрижелудочное введение каптоприла (20 мг/кг ежедневно однократно) крысам со спонтанной артериальной гипертензией приводит к значимому снижению систолического артериального давления и диастолического артериального давления на 30 и 31 % соответственно,  $p = 0,0002$ , но достоверно не влияет на гемореологические параметры и вазодилататорную активность эндотелия.

2. Корреляционные паттерны у крыс со стабильно высоким артериальным давлением и нормотензивных крыс аналогичного возраста значимо различаются. Корреляционный анализ гемореологических и гемодинамических параметров у животных WKY показывает наличие достоверной положительной связи средней степени между значениями вязкости крови в диапазоне скоростей сдвига  $30 - 450 \text{ c}^{-1}$  и ИВА ( $r$  от  $+0,60$  до  $+0,67$ ,  $p < 0,05$ ). У крыс линии SHR достоверная положительная связь средней степени между значениями вязкости крови с ИВА менее выражена ( $r = +0,50$ ,  $p = 0,025$ ) и наблюдается только на самой высокой скорости сдвига ( $450 \text{ c}^{-1}$ ). У крыс линии SHR выявлена прямая корреляция средней степени между уровнем систолического давления и агрегационным индексом эритроцитов ( $r = +0,69$ ,  $p < 0,003$ ) и уровнем систолического давления и вязкостью плазмы ( $r = +0,64$ ,  $p < 0,008$ ).

3. У крыс линии SHR после курсового (6 недель) внутрижелудочного введения каптоприла (20 мг/кг ежедневно однократно) отсутствуют статистически значимые корреляции между показателями гемодинамики (САД и ДАД и ИВА), с одной стороны, и реологическими параметрами крови (вязкостью крови, вязкостью плазмы, гематокритом, фибриногеном, агрегационным индексом, полупериодом агрегации эритроцитов, индексом элонгации эритроцитов), с другой стороны.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-25-00017).



## ЛИТЕРАТУРА

1. И. А. Тихомирова, А. В. Муравьев, Е. П. Петроченко и др., *Микроциркуляция и реология крови при нарушениях кровообращения*, Изд-во "Канцлер", Ярославль (2011).
2. И. Н. Тюреников, А. В. Воронков, *Эксперим. и клин. фармакол.*, № 1, 49 – 50 (2008).
3. А. А. Федорович, *Регионарн. кровообр. и микроцирк.*, 9(1), 49 – 60 (2010).
4. I. Bernatova, M. V. Conde, J. Kopincova, et al., *J. Hypertens Suppl.*, 27(6), 27 – 31 (2009).
5. P. Cabrales, J. Martini, M. Intaglietta, A. G. Tsai, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 291(2), 581 – 590 (2006).
6. R. Collins, R. Peto, S. MacMahon, et al., *Lancet*, 335(8693), 827 – 838 (1990).
7. F. Feihl, L. Liaudet, B. Waeber, *Cur. Hypertens Rep.*, 11(3), 182 – 189 (2009).
8. F. Jung, G. Pindur, P. Ohlmann, et al., *Biorheology*, 50, 241 – 255 (2013).
9. R. A. Korbut, J. Madej, T. Adamek-Guzik, R. Korbut, *J. Physiol. Pharmacol.*, 54(3), 379 – 408 (2003).
10. H. J. Meiselman, O. K. Baskurt, *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 35, 37 – 43 (2006).
11. O. Pechanova, *Physiol. Res.*, 56(1), 41 – 48 (2007).
12. A. Puzserova, V. Ilovska, P. Balis, et al., *BioMed Res. Int.*, 2014, 1 – 12 (2014).
13. S. Shin, J. X. Hou, J. S. Suh, M. Singh, *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 37(4), 319 – 328 (2007).
14. S. Shin, Y. Ku, M. Park, J. Suh, *Korea-Australia Rheol. J.*, 16(2), 85 – 90 (2004).
15. A. G. Tsai, P. Cabrales, M. Intaglietta, *Crit. Care Med.*, 33, 1662 – 1663 (2005).
16. J. Zicha, Z. Dobesova, J. Kunes, *Physiol. Res.*, 57, 495 – 498 (2008).

Поступила 20.09.16

## EFFECT OF CAPTOPRIL ON THE ARTERIAL PRESSURE AND RHEOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD, THE VASODILATOR ACTIVITY OF ENDOTHELIUM, AND RELATIONSHIP OF THESE INDICES IN SHR RATS

A. V. Sidekmenova\*, O. I. Aliev, A. M. Anishchenko, A. Yu. Shamanaev, and M. B. Plotnikov

E. D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Medical Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Lenina 3, Tomsk, 634028 Russia;

\* e-mail: sidekmenova@yandex.ru.

Prevention of cardiovascular complications is one of the objectives of antihypertensive therapy. However, the expected effect cannot be fully achieved by means of the blood pressure control only. The authors studied the effect of captopril administration in SHR rats by monitoring the following parameters: arterial blood pressure, rheological properties of blood, and endothelial index of vasodilator activity (IVA), as well as their correlations. In SHR rats, the systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were higher by 28 – 33% as compared to WKY rats. In comparison to normotensive animals, the blood viscosity (BV) at shear rates from 30 to 450 sec<sup>-1</sup> in SHR rats was increased by 12 – 15% ( $p = 0.020$ ), the aggregation of red blood cells was increased by 22% ( $p = 0.012$ ), and their plasticity in the range of shear stresses within 3 – 20 Pa was decreased by 2 – 8% ( $p = 0.028$ ). The IVA value in SHR rats was lower by 26% ( $p = 0.030$ ) than that in WKY rats. The administration of captopril decreased the SBP and DBP values down to the level in normotensive animals, but did not influence the rheological properties of blood and its IVA value. In WKY rats, the BV exhibited reliable correlation with IVA (with  $r$  from +0.60 to +0.67,  $p < 0.05$ ) at shear rates ranging within 30 – 450 sec<sup>-1</sup>, while the rheological parameters were correlated with neither SBP nor DBP. In SHR rats, the BV correlated with IVA only at 450 sec<sup>-1</sup> (with  $r = +0.50$ ,  $p = 0.025$ ), and there were relationships between SBP and BV ( $r = +0.64$ ,  $p = 0.008$ ) and the aggregation index ( $r = +0.69$ ,  $p = 0.003$ ). Rats treated with captopril showed no correlations between hemorheological and hemodynamic parameters. Therefore, captopril decreases the arterial blood pressure, but it also violates the contour of vascular tone regulation associated with changes in shear stress on the vascular wall, which plays an important role in ensuring adequate local blood flow.

**Keywords:** arterial hypertension; captopril; blood rheology; vasodilator function of endothelium; SHR rats; WKY rats.