

**Заключение**

Полученные результаты исследований свидетельствуют о высокой эффективности метода НГТ при различных хронических заболеваниях с симптомами компенсации. Это подтверждено применением данного метода при лечении пациентов, страдающих БА в различных формах ее проявления, ХОБЛ, ИБС, артериальной гипертензией, различными аллергическими заболеваниями.

Адаптивная возможность организма также возрастает под воздействием НГТ у большинства пациентов, что является важным резервом в повышении эффективности реабилитации. Комплексное клинико-инструментальное обследование подтвердило, что применение НГТ у пациентов с некоторыми хроническими заболеваниями повышает эффективность общепринятого санаторно-курортного лечения за счет активации механизмов саногенеза, повышения эффективности работы кардиореспираторной системы и стимуляции адаптивных систем.

**Выводы**

1. Включение НГТ в лечение пациентов с различными хроническими заболеваниями на санаторно-курортном этапе положительно влияет на клинические проявления заболевания и улучшает показатели гемодинамики и сатурации кислородом гемоглобина крови.

2. НГТ является высокоэффективным перспективным немедикаментозным методом санаторно-курортного лечения пациентов с хроническими заболеваниями в стадии компенсации, эффективность которой составляет 75–80 %. Регистрация положительного терапевтического результата в 100 % наблюдений, вероятнее всего, объясняется небольшим количеством пациентов с данной группой заболеваний.

3. После проведения интервальной НГТ наряду с купированием симптомов основного заболевания у пациентов отмечено снижение потребности в приеме фармакологических препаратов.

4. Метод интервальной НГТ, применяемый в лечебном процессе, является мощным оздоровительным тренирующим фактором для по-

вышения защитных сил организма и раскрытия резервных возможностей адаптации.

5. С экономической точки зрения использование данного немедикаментозного метода лечения приведет к снижению временной нетрудоспособности, и в целом будет способствовать общему оздоровлению населения.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Механизмы адаптационного эффекта нормобарической гипокситерапии / Т. В. Александрова [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2003. — № 6. — С. 9–12.
2. Караш, Ю. М. Нормобарическая гипокситерапия / Ю. М. Караш, Р. Б. Стрелков, А. Я. Чижов. — М.: Медицина, 1988. — 352 с.
3. Макарьчик, А. В. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия (ПНГ) как метод адаптационной терапии. Возможности его применения в регионах экологического неблагополучия / А. В. Макарьчик, П. Н. Ковальчук, Б. Э. Абрамов // Фундаментальные и клинические аспекты медицины: сб. науч. ст. Гомел. гос. мед. ин-та. — Мозырь, 2000. — С. 3–4.
4. Стрелков, Р. Б. Нормобарическая гипокситерапия (гипоксическая стимуляция неспецифической резистентности организма) и гипоксиреабилитация / Р. Б. Стрелков, А. Я. Чижов // Методическое пособие для студентов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей широкого профиля. — М.: ПАИМС, 1998. — 24 с.
5. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия в клинической практике / А. В. Соколов [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. — 2001. — № 3–4. — С. 166–172.
6. Сухинина, Е. М. Эффективность метода интервальной гипоксической тренировки в условиях курорта / Е. М. Сухинина, Т. Н. Цыганова, О. Г. Сафоничева // Вестник новых медицинских технологий. — 2011. — Т. 18, № 3. — С. 236–238.
7. Шилова, О. В. Гипокситерапия в реабилитации / О. В. Шилова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2005. — № 6. — С. 35–39.
8. Борукаева, И. Х. Интервальная гипоксическая тренировка в восстановительном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких на санаторном этапе / И. Х. Борукаева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2007. — № 5. — С. 21–24.
9. Гипоксическая терапия артериальной гипертензии у больных с различным уровнем вариабельности артериального давления / В. Б. Симоненко [и др.] // Клиническая медицина. — 2003. — № 11. — С. 46–49.
10. Powell, F. L. Physiological effects of intermittent normobaric hypoxia / F. L. Powell, N. Garcia // High Alt Med Biol., Summer. — 2000. — Vol. 1, № 2. — P. 125–136.
11. Nitric oxide activates the sarcolemmal K<sub>ATP</sub> channel in normoxic and chronically hypoxic hearts by a cyclic GMP-dependent mechanism / J. E. Baker [et al.] // J. Mol. Cell Cardiol. — 2001. — Vol. 33. — P. 331–341.
12. Justice, J. M. Endothelial cell regulation of nitric oxide production during hypoxia in coronary microvessels and epicardial arteries / J. M. Justice, M. A. Tanner, P. R. Myers // J. Cell. Physiol. — 2000. — Vol. 182, № 3. — P. 359–365.

Поступила 11.09.2013

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ**

УДК 615.065

**ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ РЕСВЕРАТРОЛА И КАНДЕСАРТАНА *IN VIVO* И *IN VITRO***

А. В. Беляева, И. С. Дорофеенко, М. В. Анисович, А. К. Власенко, В. Б. Сазанов, В. Ю. Афонин, В. В. Шилов

Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск

**Цель исследования:** провести анализ цитогенетических показателей *in vivo* и *in vitro* при использовании ресвератрола и кандесартана цилексетила в различных дозировках и комбинациях.

**Материалы и методы.** Исследования проводились на мышцах линии C57Bl/6 (самцы). Анализировали молекулярно-биологические параметры *in vivo* и *in vitro*, а также число клеток с фенотипом CD117 (проточная цитометрия). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программ «Excel» и «Statistica».

**Результаты.** Кандесартан и ресвератрол в различных дозировках и комбинациях оказывают влияние на молекулярно-биологические параметры *in vivo* и *in vitro*. Кандесартан в дозе 3 мг/кг и его комплекс с ресвератролом стимулируют образование клеток с CD117.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, кандесартан цилексетил, ресвератрол, цитогенетические параметры, стволовые клетки с CD117.

## CYTOGENETIC EFFECTS OF RESVERATROL AND CANDESARTAN *IN VIVO* AND *IN VITRO*

A. V. Beliayeva, I. S. Dorofeyenko, M. V. Anisovich, A. K. Vlasenko,  
V. B. Sazanov, V. Yu. Afonin, V. V. Shilov

Institute of Bioorganic Chemistry, NAS of Belarus, Minsk

**Objectives:** to analyze the cytogenetic parameters *in vivo* and *in vitro* in the administration of Resveratrol and Candesartan Cilixetil in different dosages and combinations.

**Material and methods.** Male C57Bl/6 mice were used for the research. We investigated the molecular-biological parameters *in vivo* and *in vitro* and also the number of stem cells with CD117 phenotype (flow cytometry). The statistical analysis of the data was performed using Excel and Statistica.

**Results.** Candesartan and Resveratrol in different dosages and combinations influence the molecular-biological parameters *in vivo* and *in vitro*. Candesartan at a dose of 3 mg/kg and its complex application with Resveratrol stimulate the formation of CD117 cells.

**Key words:** cardiovascular diseases, Candesartan Cilixetil, Resveratrol, cytogenetic parameters, CD117 stem cells.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одними из самых распространенных болезней в экономически развитых странах. В настоящее время большая часть населения во всем мире страдает от данных патологий, причем постоянно увеличивается частота встречаемости ССЗ среди людей молодого возраста. По подсчетам ВОЗ, к 2030 г. около 23,6 млн человек умрут от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые по прогнозам останутся единственными основными причинами смерти [1].

В Республике Беларусь в течение последних 15 лет отмечается постоянный рост заболеваемости населения ССЗ. Так, с 2000 по 2011 гг. частота данных заболеваний возросла почти в два раза, причем лидирующими являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные болезни. Растет также смертность и инвалидность жителей республики от болезней системы кровообращения [2], поэтому создание новых эффективных и безопасных методов лечения, профилактики и диагностики ССЗ является актуальным.

В настоящее время для лечения различных заболеваний, включая сердечно-сосудистые, используются клеточные технологии. В случае ССЗ показано, что мобилизованные стволовые клетки и клетки-предшественники эндотелия способны мигрировать в сердечную мышцу и эндотелий с последующим положительным терапевтическим эффектом [3].

В ходе проведения данной работы были изучены цитогенетические эффекты ресвератрола (экстракт горца японского) и кандесартана цилексетила.

Ресвератрол является эффективным природным антиоксидантом. Известны его противоопухолевые, противовоспалительные, нейропротекторные, понижающие уровень сахара в крови, кардиопротекторные и другие положительные свойства. Применение данного антиоксиданта снижает размер повреждений сердечной мышцы у животных после инфаркта, а также приводит к уменьшению общего уровня холестерина [4–7].

Кандесартан цилексетил является антагонистом рецепторов ангиотензина II и используется в медицинской практике в качестве эффективного антигипертензивного средства длительного действия, которое способствует улучшению работы сердечной мышцы. Известно, что кандесартан повышает выносливость при физических нагрузках у людей, страдающих гипертензией [8]. Однако средства на основе кандесартана обладают рядом побочных эффектов и другими свойствами, включая противоопухолевые. Так, со стороны центральной нервной системы отмечается головокружение, слабость, головная боль. Также показано, что высокие дозы кандесартана угнетают процессы формирования отдельных субпопуляций клеток в костном мозге [9].

В работе приведены данные о возможности использования кандесартана по-новому назначению, а именно способности мобилизовать эндотелиальные предшественники в периферическую кровь. С целью минимизировать побочные цитотоксические эффекты кандесартана была предложена его комбинация с ресвератролом.

### **Материалы и методы**

Для проведения экспериментов были взяты инбредные мыши линии C57Bl/6 весом 20–

25 г (самцы), которых разделили на шесть групп. Лабораторные животные содержались в следующих условиях: древесная подстилка, температура в помещении 22–24 °С и 12-часовой режим смены освещения. Животные получали в качестве пищи стандартный брикетированный корм, а также питьевую воду.

Мышам пяти групп с помощью металлического зонда вводили интрагастрально ресвератрол и кандесартан в различных дозировках и комбинациях ежедневно в течение 7 недель. Исследуемые субстанции растворяли в 1 %-м растворе крахмала. Группе 1 и 2 вводили кандесартан в дозах 3 и 1,5 мг/кг соответственно, животным группы 3 давали кандесартан в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрол — в дозе 1 мг/кг, мышам группы 4 — кандесартан в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрол в дозе 10 мг/кг, животные группы 5 получали кандесартан в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрол — в дозе 50 мг/кг. Контрольным мышам ежедневно давали 1 %-й раствор крахмала.

Для изучения влияния кандесартана цилексетила и ресвератрола на основные цитогенетические показатели *in vitro* был взят костный мозг мышей линии C57Bl/6. В дальнейшем клетки высевали в ростовой среде (90 % среды DMEM (Sigma), 10 % эмбриональной бычьей сыворотки («HyClone») с добавлением 0,1 % антибиотиков (Antibiotic-antimycotic solution, Sigma) при плотности клеток 104/см<sup>2</sup> в 6-луночные планшеты. Культуру инкубировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе (37 °С, 5 % CO<sub>2</sub>). Смена среды проводилась каждые 3–4 дня. Перед анализом на проточном цитофлуориметре клетки снимали 0,25 % раствором трипсин/ЭДТА, промывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ), содержащем 0,1 % FBS.

С помощью метода проточной цитофлуориметрии изучали следующие цитогенетические показатели *in vivo* и *in vitro*: количество клеток с признаками апоптоза, число микроядер, распределение клеток по фазам клеточного цикла (G1, S, G2/M). Также был проведен анализ количества клеток с фенотипом CD117 в костном мозге и в периферической крови экспериментальных животных.

Анализ содержания ДНК проводили в клетках, предварительно фиксированных в этаноле. Образцы клеток отмывали дважды фосфатно-солевым буфером, фиксировали в охлажденном этаноле (70 %) и хранили при 20 °С до проведения эксперимента. Фиксированные в этаноле клетки отмывали ФСБ, обрабатывали раствором РНК-азы (150 Ед/мл) и окрашивали раствором PI (пропидиум иодид, 50 мкг/мл) в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем образцы анализировались с помощью цитометрического анализа (использовали проточный цитофлуориметр Cytomics FC 500 «Beckman Coulter», США).

Количество апоптотических клеток рассчитывали на основании измерения гиподип-

лоидной ДНК, окрашенной иодистым пропицием (50 мкг/мл). Регистрировали апоптотические клетки с содержанием ДНК менее 2n.

Для анализа числа стволовых клеток CD117 в костном мозге и периферической крови экспериментальных животных при введении изучаемых субстанций использовали проточный цитофлуориметр Cytomics FC 500 «Beckman Coulter», США. Выделение «гейтов» клеток для анализа осуществляли по параметрам прямого и углового светорассеяния (FSC vs SSC), в смешанных линейно-логарифмических режимах (SSC vs FL1, FL2, FL3) или только с применением параметров флуоресценции с логарифмическим усилением сигнала (log/log). В каждом образце проводили сбор не менее 10 тыс. событий. Применяли коммерческие моноклональные антитела («Beckman Coulter», США). Исследования проводились с одноцветными метками.

Полученные результаты анализировались с помощью программ «Excel» и «Statistica».

### Результаты

В последнее время ученые во всём мире ставят задачи по разработке новых подходов лечения различных заболеваний, в том числе патологий сердечно-сосудистой системы. Изучаются различные комбинации веществ с целью создания лекарств, обладающих большей безопасностью и эффективностью, а также проводятся исследования по поиску новых качеств и свойств известных препаратов.

Так, сейчас в Российской Федерации широко изучаются фармацевтические композиции с ресвератролом. Была исследована комбинация ресвератрола и симвастатина (фармакологическая группа — статины) для создания препарата с гипохолестеринемическим действием, комбинация ресвератрола с эналаприлом (фармакологическая группа — ингибиторы АПФ) для разработки препарата, обладающего остеопротективным действием. Проводятся исследования эндотелио- и кардиопротективной активности комплекса ресвератрола с лозартаном (фармакологическая группа — антагонисты рецепторов ангиотензина II), а также с эналаприлом [10–12].

В данной работе было изучено действие субстанций кандесартана и ресвератрола в различных дозировках и комбинациях на мобилизацию клеток CD117. Результаты влияния кандесартана цилексетила и ресвератрола на изменение числа стволовых клеток в костном мозге и периферической крови мышей линии C57Bl/6 представлены в таблице 1.

Показано, что введение мышам кандесартана в дозе 3 мг/кг привело к значительному увеличению количества стволовых клеток в костном мозге (200,25 %) и в периферической крови (234,36 %) экспериментальных животных по сравнению с контрольными показателями (100 %).

Таблица 1 — Количество стволовых клеток CD117 в костном мозге и периферической крови мышей линии C57Bl/6

№	Группа	Количество стволовых клеток в костном мозге, %	Количество стволовых клеток в крови, %
1	Контроль	100	100
2	Гр. 1 (кандесартан 3 мг/кг)	200,25	234,36
3	Гр. 4 (кандесартан 1,5 мг/кг и ресвератрол 10 мг/кг)	208,78	245,64
4	Гр. 5 (кандесартан 1,5 мг/кг и ресвератрол 50 мг/кг)	219,77	287,79
		P1 – 2 < 0,05 P1 – 3 < 0,05 P1 – 4 < 0,05 P2 – 4 < 0,05	P1 – 2 < 0,05 P1 – 3 < 0,05 P1 – 4 < 0,05 P2 – 4 < 0,05

В ходе исследования также было установлено, что совместное введение кандесартана в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрола в дозе 10 мг/кг приводит к значительному увеличению числа стволовых клеток по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,05$ ). Так, количество клеток CD117 в костном мозге у группы 4 было 208,78 %, в то время как в контроле оно составило 100 %. Введение комплекса кандесартана в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрола в дозе 50 мг/кг привело к мобилизации стволовых клеток как в костном мозге (219,77 %), так и в периферической крови (287,79 %) мышей ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, при совместном введении опытным животным кандесартана в дозе 1,5 мг/кг

и ресвератрола в дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг происходит значительное увеличение количества стволовых клеток в костном мозге и в крови мышей линии C57Bl/6. Изучаемые показатели соответствуют таковым группы 1, которая получала кандесартан в дозе 3 мг/кг.

Далее были изучены цитогенетические эффекты ресвератрола и кандесартана циклосетила, применяемых в различных дозировках и комбинациях.

Исследование основных молекулярно-биологических параметров костного мозга мышей линии C57Bl/6 показало, что выбранные нами субстанции приводят к значительным изменениям изучаемых показателей (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты подсчета молекулярно-биологических параметров костного мозга мышей линии C57Bl/6 при введении кандесартана и ресвератрола

№	Группа	% апоптоза	G0/G1	S	G2/M	микроядра
1	Контроль	2,16 ± 0,39	52,23 ± 5,0	40,83 ± 4,19	6,94 ± 2,48	0,74 ± 0,12
2	Гр. 1 (канд. 3 мг/кг)	6,09 ± 1,56	57,14 ± 4,35	34,65 ± 3,43	8,22 ± 2,74	7,47 ± 3,15
3	Гр. 2 (канд. 1,5 мг/кг)	5,33 ± 1,81	56,04 ± 2,32	34,63 ± 3,70	9,33 ± 3,17	5,37 ± 2,81
4	Гр. 3 (канд. 1,5 мг/кг и ресв. 1 мг/кг)	1,68 ± 0,38	39,09 ± 3,94	50,08 ± 10,08	10,84 ± 6,20	0,84 ± 0,23
5	Гр. 4 (канд. 1,5 мг/кг и ресв. 10 мг/кг)	3,09 ± 1,68	41,82 ± 0,53	44,86 ± 5,78	13,33 ± 5,25	1,21 ± 0,41
6	Гр. 5 (канд. 1,5 мг/кг и ресв. 50 мг/кг)	4,57 ± 1,63	57,76 ± 3,79	35,69 ± 2,76	6,55 ± 1,97	3,53 ± 1,79
		P1 – 2 < 0,05 P2 – 4 < 0,05	P2 – 4 < 0,05 P2 – 5 < 0,05 P3 – 4 < 0,05 P3 – 5 < 0,05 P4 – 6 < 0,05 P5 – 6 < 0,05			P1 – 2 < 0,05 P1 – 3 < 0,05 P2 – 4 < 0,05

Установлено, что у группы мышей, получавшей кандесартан в дозе 3 мг/кг, уровень апоптоза и микроядер в костном мозге, был значительно выше по сравнению с контролем. Так, число апоптотических клеток в группе 1 и контроле составило 6,09 ± 1,56 и 2,16 ± 0,39 % соответственно. Количество микроядер в опытной группе 1 было 7,47 ± 3,15, в

то время как в контроле оно составило 0,74 ± 0,12. Таким образом, нами впервые установлено, что кандесартан циклосетил приводит к значительному увеличению числа апоптотических клеток и клеток с микроядрами в костном мозге мышей.

Введение комбинации кандесартана с ресвератролом в низкой дозе привело к снижению

процента апоптоза и микроядер. Так, количество апоптотических клеток в группе 3 составило  $1,68 \pm 0,38$  %, а число микроядер —  $0,84 \pm 0,23$  (таблица 2). Полученные результаты исследования влияния кандесартана и ресвератрола в различных дозировках и комбинациях на основные молекулярно-биологические па-

раметры костного мозга мышей линии C57Bl/6 позволяют говорить о протекторных свойствах выбранного нами антиоксиданта.

В ходе дальнейшего проведения исследований были изучены цитогенетические эффекты кандесартана цилексетила и ресвератрола *in vitro*. Полученные результаты экспериментов представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты подсчёта молекулярно-биологических параметров клеток *in vitro* при введении кандесартана и ресвератрола

№	Группа	% апоптоза	G1	S	G2/M	Микроядра
1	Контроль	$7,56 \pm 0,26$	$72,34 \pm 2,42$	$20,29 \pm 1,93$	$7,36 \pm 1,06$	$4,43 \pm 0,48$
2	Гр. 1 (канд. 3 мг/л)	$8,76 \pm 0,83$	$65,75 \pm 2,58$	$31,76 \pm 2,37$	$2,49 \pm 0,82$	$3,66 \pm 0,17$
3	Гр. 2 (канд. 1,5 мг/л и ресв. 10 мг/л)	$5,31 \pm 0,62$	$57,23 \pm 3,84$	$39,73 \pm 2,69$	$3,04 \pm 1,31$	$4,66 \pm 0,32$
4	Гр. 3 (канд. 1,5 мг/л и ресв. 50 мг/л)	$5,35 \pm 0,42$	$61,59 \pm 6,19$	$34,12 \pm 6,12$	$4,29 \pm 1,52$	$3,56 \pm 0,20$
		P1 – 3 < 0,05 P1 – 4 < 0,05 P2 – 3 < 0,05 P2 – 4 < 0,05	P1 – 3 < 0,05	P1 – 2 < 0,05 P1 – 3 < 0,05 P2 – 3 < 0,05	P1 – 2 < 0,05 P1 – 3 < 0,05	P2 – 3 < 0,05 P3 – 4 < 0,05

Было показано, что процент апоптоза значительно снижался по сравнению с контролем и группой 1 при введении комбинаций кандесартана и ресвератрола. Так, при использовании комплекса кандесартана в дозе 1,5 мг/л с ресвератролом в дозе 10 мг/л количество клеток с признаками апоптоза составило  $5,31 \pm 0,62$  %. При введении кандесартана в дозе 1,5 мг/л и ресвератрола в дозе 50 мг/л число апоптотических клеток было  $5,35 \pm 0,42$  %, в то время как в контроле оно составило  $7,56 \pm 0,26$  %, а в группе 1 —  $8,76 \pm 0,83$  %.

При изучении распределения клеток по стадиям клеточного цикла было показано, что кандесартан в дозе 3 мг/л приводит к увеличению количества клеток в S фазе клеточного цикла ( $31,76 \pm 2,37$ ). Введение комбинации кандесартана в дозе 1,5 мг/л и ресвератрола в дозе 10 мг/кг приводило к усилению пролиферативной способности клеток, что проявлялось накоплением последних в S фазе и снижением их числа в G1 фазе клеточного цикла (таблица 3). Отсутствие явного увеличения числа клеток с повреждениями ДНК *in vitro* при действии кандесартана, вероятно, связано с его различными механизмами действия *in vivo*.

### Заключение

Исследование количества стволовых клеток в костном мозге и в периферической крови мышей линии C57Bl/6 показало, что кандесартан в высокой дозе стимулирует образование клеток с CD117. Впервые установлено, что введение кандесартана в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрола в дозах 10 и 50 мг/кг приводит к значительному увеличению количества стволовых клеток как в костном мозге, так и в периферической крови мышей линии C57Bl/6.

В ходе проведения данной работы нами впервые было показано, что кандесартан цилексе-

тил приводит к увеличению числа апоптотических клеток и микроядер в костном мозге мышей линии C57Bl/6. Природный антиоксидант ресвератрол в низкой дозе проявляет защитные свойства в отношении кроветворной ткани, что проявляется снижением количества клеток с признаками повреждения ДНК. Таким образом, ресвератрол нивелирует побочное действие кандесартана на костный мозг экспериментальных мышей.

Проведенные эксперименты по изучению цитогенетических эффектов выбранных субстанций *in vitro* позволили сделать следующие выводы. Было установлено, что кандесартан не приводит к изменению числа микроядер и клеток с признаками апоптоза. Комбинация кандесартана в дозе 1,5 мг/л и ресвератрола в дозе 10 и 50 мг/л эффективна в отношении снижения количества апоптотических клеток. Комплекс кандесартана и ресвератрола также оказывал влияние на пролиферативные процессы, протекающие в культуре клеток.

Таким образом, новая комбинация препаратов, в которой снижена доза кандесартана цилексетила за счет добавления антиоксиданта ресвератрола, является эффективной и в то же время более безопасной по сравнению с кандесартаном.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/index/html>. — Дата доступа: 26.01.2013.
- 19 апреля — День профилактики болезней сердца [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа: [www.28gp.by/index.php?page=edz12\\_hd](http://www.28gp.by/index.php?page=edz12_hd). — Дата доступа: 26.01.2013.
- Stem Cells for Myocardial Regeneration / D. Orlic [et al.] // American Heart Association. — 2002. — Vol. 91. — P. 1092–1102.
- Ресвератрол — ресвератрол для сердца [Электронный ресурс]. — 2010. — Режим доступа: [http://uvenal.ucoz.ru/index/resveratrol\\_dlja\\_serdca/0-17](http://uvenal.ucoz.ru/index/resveratrol_dlja_serdca/0-17). — Дата доступа: 16.10.2012.
- Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes / M. Jang [et al.] // Science. — 1997. — Vol. 275, № 5297. — P. 218–220.

6. Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease / S. Karuppagounder [et al.] // *Neurochem. Int.* — 2009. — Vol. 54, № 2. — P. 111–118.

7. *Wu, J. M.* Cardioprotection by resveratrol: a review of effects/targets in cultured cells and animal tissues / J. M. Wu, Tze-chen Hsiesh, Z. Wang // *Am J Cardiovasc Dis.* — 2011. — Vol. 1, № 1. — P. 38–47.

8. *De Rosa, M. L.* Candesartan improves maximal exercise capacity in hypertensives: results of a randomized placebo-controlled crossover trial / M. L. De Rosa, M. Chiariello // *J Clin Hypertens.* — 2009. — Vol. 11, № 4. — P. 192–200.

9. Possible mechanism for the anemia induced by candesartan cilexetil (TCV-116), an angiotensin II receptor antagonist, in rats / I. Naeshiro [et al.] // *Eur J Pharmacol.* — 1998. — Vol. 354, № 2/3. — P. 179–187.

10. *Тимошенко, Е. Ю.* Разработка состава модельной смеси для получения препарата с гипохолестеринемическим действием / Е. Ю. Тимошенко, Д. И. Писарев, О. В. Воронкова // *Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация.* — 2010. — № 22 (93). — С. 32–36.

11. *Файтельсон, А. В.* Фармакологическая коррекция экспериментального остеопороза комбинацией резвератрола с эналаприлом / А. В. Файтельсон // *Научные ведомости. Серия медицина. Фармация.* — 2012. — № 4 (123). — С. 239–244.

12. К вопросу фармакологической коррекции гипозстрогениндуцированной эндотелиальной дисфункции / М. В. Корокин [и др.] // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* — 2008. — № 1. — С. 31–35.

Поступила 16.09.2013

УДК 612.822.54:546.817:618.3-06-092.9

## УРОВНИ БИОГЕННЫХ АМИНОВ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ДИНИЛА, АЦЕТАТА СВИНЦА И ТАУЦИНКА

<sup>1</sup>И. В. Лях, <sup>1</sup>В. М. Шейбак, <sup>1</sup>Е. М. Дорошенко, <sup>2</sup>О. Е. Кремлева, <sup>2</sup>Д. А. Горшкова

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет  
<sup>2</sup>Гродненский государственный университет им. Я. Купалы

**Цель:** коррекция тауцинком уровней биогенных аминов в головном мозге крыс, получавших ацетат свинца и динил.

**Материал и методы.** Методом ВЭЖХ исследовалось содержание биогенных аминов в головном мозге крыс, получавших динил (5 мг/кг) и свинец (30 мг/кг) отдельно и совместно с тауцинком.

**Результаты.** Хроническое введение динила и свинца приводит к изменениям концентраций биогенных аминов в среднем мозге и гипоталамусе. Применение тауцинка нормализовало содержание серотонина в среднем мозге, а также его оборот в среднем мозге и гипоталамусе.

**Ключевые слова:** биогенные амины, мозг, динил, ацетат свинца, тауцинк.

## THE LEVELS OF BIOGENIC AMINES IN THE BRAIN STRUCTURE OF RATS AFTER LONG-TERM ADMINISTRATION OF DINIL, LEAD ACETATE AND TAUZINC

<sup>1</sup>I. V. Liakh, <sup>1</sup>V. M. Sheibak, <sup>1</sup>E. M. Doroshenko, <sup>2</sup>O. E. Kremleva, <sup>2</sup>D. A. Harshkova

<sup>1</sup>Grodno State Medical University  
<sup>2</sup>Yanka Kupala State University of Grodno

**Objective:** to correct the levels of biogenic amines in the brain of rats having received lead acetate and dinil by Tazinc.

**Material and methods.** The content of biogenic amines in the brain of rats having received dinil (5 mg/kg) and lead acetate (30 mg/kg) separately and together with Tazinc was studied by HPLC.

**Results.** Chronic administration of lead and dinil leads to changes in the concentrations of biogenic amines in the midbrain and hypothalamus. The application of Tazinc led to normalization of the serotonin concentration in the midbrain, as well as the turnover of serotonin in midbrain and the hypothalamus.

**Key words:** biogenic amines, brain, lead acetate, dinil, Tazinc.

### Введение

Хроническое поступление в организм малых доз свинца приводит к снижению уровней катехоламинов и серотонина в головном мозге, включая гипоталамус и прилежащее ядро (nucleus accumbens) [13], что сопровождается нарушением поведения животных, увеличивая уровень тревожности [12]. Под влиянием катионов свинца изменяются не только концентрация дофамина в клетках, но и скорость его оборота [10]. Снижение концентрации серотонина также, вероятно, обусловлено ускорением его метаболизма, поскольку накопление его конечного метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты ре-

гистрируется при фармакологической блокаде моноаминоксидазы [9].

Динил (смесь дифенила и дифенилоксида, используемая при производстве химических волокон) по сравнению со свинцом является менее распространенным токсикантом, однако широкое использование его в химической промышленности повышает вероятность его токсического воздействия на организм человека. Показано, что как острое, так и хроническое введение динила животным вызывает дисбаланс биогенных аминов в отделах головного мозга [3, 4].

Ранее нами обнаружено, что при одновременном поступлении динила и свинца в орга-