



АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ ТАКСИФОЛИНА НА МОДЕЛИ ВОЗРАСТНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Н.А. Перепеченова^{1,2,*}, Е.А. Туховская², А.М. Исмаилова², Э.Р. Шайхутдинова²,
Г.А. Слащева², Е.С. Садовникова², И.А. Дьяченко², А.Н. Мурашёв²

¹ Пушчинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пушкино, просп. Науки, 3

² Филиал ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пушкино, просп. Науки, 6

В работе было показано, что с возрастом у крыс Wistar развивается возрастная артериальная гипертензия у 52% 18-месячных животных против 33% у 3-месячных животных. Было изучено влияние препарата Таксифолин в дозе 100 мг/кг, вводимого внутривентриально на протяжении недели, на величину артериального давления (АД) и параметров биохимии у 18-месячных животных и 3-месячных животных при разделении этих животных на нормотензивных (АД ниже 115 мм рт. ст.) и гипертензивных (АД выше 115 мм рт. ст.). Было показано, что недельный курс Таксифолина приводит к достоверному снижению АД у гипертензивных 18-месячных животных, при отсутствии влияния на АД у нормотензивных животных. Было показано также наличие возрастных изменений биохимических параметров крови и наличие влияния Таксифолина на некоторые биохимические параметры крови.

Ключевые слова: крысы Wistar, давление, Таксифолин

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Перепеченова Н.А., Туховская Е.А., Исмаилова А.М., Шайхутдинова Э.Р., Слащева Г.А., Садовникова Е.С., Дьяченко И.А., Мурашёв А.Н. Антигипертензивный эффект Таксифолина на модели возрастной гипертензии. *Биомедицина*. 2024;20(3E):206–210. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-206-210>

Поступила 15.04.2024

Принята после доработки 22.07.2024

Опубликована 01.11.2024

TAXIFOLIN ANTIHYPERTENSIVE EFFECT IN AN AGE-RELATED HYPERTENSION MODEL

Natalya A. Perepechenova^{1,2,*}, Elena A. Tukhovskaya², Alina M. Ismailova²,
Elvira R. Shayhutdinova², Gulsara A. Slashcheva², Elena S. Sadovnikova²,
Igor A. Dyachenko², Arkadiy N. Murashev²

¹ Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Nauki Ave., 3

² Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry
of the Russian Academy of Sciences
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Nauki Ave., 6

This work shows that age-related arterial hypertension in Wistar rats develops with age, in 52% of 18-month-old animals versus 33% of 3-month-old animals. Effects of Taxifolin at a dose of 100 mg/kg, administered intraperitoneally for a week, on blood pressure (BP) and biochemical parameters in 18-month-old and 3-month-old animals were studied. The experimental animals were divided into two groups, those normotensive (BP<115 mmHg) and hypertensive (BP>115 mmHg). It was shown that a weekly course of Taxifolin leads to a significant decrease in blood pressure in hypertensive 18-month-old animals with no effect on blood pressure in normotensive animals. In addition, some age-related changes in the biochemical parameters of blood under the influence of Taxifolin were revealed.

Keywords: Wistar rats, blood pressure, Taxifolin

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Perepechenova N.A., Tuhovskaya E.A., Ismailova A.M., Shayhutdinova E.R., Slashcheva G.A., Sadovnikova E.S., Dyachenko I.A., Murashev A.N. Taxifolin Antihypertensive Effect in an Age-Related Hypertension Model. *Journal Biomed.* 2024;20(3E):206–210. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-206-210>

Submitted 15.04.2024

Revised 22.07.2024

Published 01.11.2024

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — синдром, являющийся одним из ведущих причин смертности во всём мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения на 2023 г., АГ страдают не менее 1,28 млрд взрослых. АГ может развиваться с возрастом без наследственной предрасположенности и других причин, хотя это и считается факторами риска, и часто проявляется вместе с другими возрастными заболеваниями [1]. Следовательно, возникает необходимость в лекарствах и биологически активных добавках (БАД), способных точно влиять на физиологические параметры и обладающих минимумом побочных эффектов. Одним из таких БАД является Таксифолин, для которого было показано положительное влияние при повышении давления [6, 7]. Мы решили проверить влияние БАД Таксифолин на модели возрастной гипертензии на давление и биохимические параметры.

Материалы и методы

Работа проведена на базе лаборатории биологических испытаний ФИБХ РАН (Московская обл., Пущино).

Традиционно антигипертензивные вещества изучаются на модели с использованием крыс линий SHR (Spontaneously Hypertensive Rats) и WKY (Wistar-Kyoto), однако в случае возрастной гипертензии, не обусловленной генетически, эта модель не подходит [3]. Проверка влияния Таксифолина на возрастные изменения физиологических параметров самцов крыс была выполнена на животных SPF популяции линий Wistar в возрастных группах 3 и 18 мес. У всех животных было измерено артериальное давление (АД) неинвазивным методом при помощи хвостовой манжеты. Использовали компьютеризованную систему PowerLab ML125 и единицу для неинвазивного измерения артериального давления NIBP System («ADInstruments», Австралия). После животные обоих возрастов были поделены по значению систолического давления на нормотензивных (АД до 115 мм рт. ст.) и гипертензивных (АД выше 115 мм рт. ст.) [7]. После каждая группа была ещё раз поделена пополам. Половина животных получала препарат Таксифолин в дозе 100 мг/кг внутрибрюшинно, вторую половину составили контрольные животные с нормальным и повы-

шенным давлением, которые получали физ. р-р. После 7 дней введения у животных снова измерили АД, и они были эвтаназированы с забором крови на получение сыворотки. Сыворотку получали центрифугированием на центрифуге Eppendorf на 1600 g в течение 15 мин при температуре +4°C, после чего замораживали на -20°C до измерения. Измерение биохимических параметров проводилось на приборе Sapphire 400 Tokio Boeki с использованием реагентов фирмы «Randox» (Великобритания).

Результаты и их обсуждение

Дола гипертензивных животных в группе крыс в возрасте 3 мес. составляла 33%, а у крыс в возрасте 18 мес. уже 52% животных были с гипертензией.

У животных с гипертензией в возрасте 18 мес. было показано достоверно значимое снижение АД после недельного курса Таксифолина, у животных с повышенным АД в возрасте 3 мес. — тенденция к снижению АД. Сравнение показателей АД у нормотензивных животных контрольной группы и получавших Таксифолин, обоих возрастов, не показали достоверных отличий.

Анализ биохимических параметров сыворотки показал значимые отличия при попарном сравнении аналогичных групп (нормотензивные/нормотензивные, гипертензивные/гипертензивные) разных возрастов. Во всех четырёх парах сравнения наблюдалась одинаковая картина: повышение холестерина и триглицеридов, повышение креатинина, снижение уровней мочевины и щелочной фосфатазы (ЩФ). Повышение холестерина и триглицеридов как факторов нарушения липидного обмена считается характерным возрастным признаком [4]. Наблюдалось повышение креатинина, как одного из показателей работы почек,

и снижение уровней мочевины и ЩФ, однако не было замечено значимых изменений аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) как показателей работы печени (эти показатели требуют последующего изучения другими методами, т. к. невозможно однозначно отнести полученные данные к дисфункции определённого органа или системы) [2, 5].

Сравнение биохимических показателей между группами животных, получавших Таксифолин, и контрольными животными в соответствии с возрастом и показателями давления выявило несколько отличий. У нормотензивных животных, получавших Таксифолин, по сравнению с контрольными животными обоих возрастов было показано снижение уровня ЩФ, которое невозможно однозначно отнести к определённому типу нарушений. У гипертензивных животных в возрасте 3 мес. было обнаружено снижение уровня глюкозы и повышение билирубина. У гипертензивных животных в возрасте 18 мес., получавших Таксифолин, по сравнению с контрольными животными был обнаружен повышенный уровень креатинина, что может указывать на нарушение работы почек [2, 5], однако повышение уровней мочевины и ЩФ, учитывая возрастное снижение этих параметров, следует считать терапевтическим эффектом и тенденцией к нормализации показателей.

Выводы

Результаты исследования подтвердили антигипертензивный эффект Таксифолина на модели возрастной гипертензии (на 18-месячных животных). Также были показаны изменения некоторых биохимических показателей, особенно мочевины и ЩФ, которые требуют дальнейшего, более подробного изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Информационный бюллетень ВОЗ о гипертензии. Всемирная Организация Здравоохранения. Пер. с англ. 2023. [Informatsionnyy byulleten' VOZ o gipertonii] [Informational WHO bulletin about hypertension]. World Health Organization. Transl. from English. 2023. (In Russian)].
2. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики, 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Kishkun A.A. *Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki*, 2-e izd.]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2014. (In Russian)].
3. Слащева Г.А., Рыков В.А., Лобанов А.В. Мурашев А.Н., Ким Ю.А., Арутюнян Т.В., Корыстова А.Ф., Кублик Л.Н., Левитман М.Х., Шапошникова В.В., Корыстов Ю.Н. Дигидрохверцетин не влияет на увеличение артериального давления и активности ангиотензинпревращающего фермента в аорте гипертензивных крыс с возрастом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;5(161):610–614. [Slasheva G.A., Rykov V.A., Lobanov A.V., Murashev A.N., Kim Yu.A., Arutyunyan T.V., Korystova A.F., Kublik L.N., Levitman M.Kh., Shaposhnikova V.V., Korystov Yu.N. Digidrokvertsetin ne vliyaet na uvelichenie arterial'nogo davleniya i aktivnosti angiotenzinprevrashchayushchego fermenta v aorte gipertenzivnykh krys s vozrastom [Dyridroqercetin does not effect on increasing arterial blood pressure and angiotensintransforming ferment activity in hypertensive rats' aorta with aging]]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2016;5(161):610–614. (In Russian)].
4. Тукин В.Н., Федорова М.З. Возрастные изменения биохимических показателей и их взаимосвязь с жёсткостью мембран гемцитов у здоровых мужчин и женщин. *Научные ведомости*. 2012;3(122):155–160. [Tukin V.N., Fedorova M.Z. *Vozrastnye izmeneniya biokhimicheskikh pokazateley i ikh vzaimosvyaz' s zhestkost'yu membran gemotsitov u zdorovykh muzhchin i zhenshchin* [Age-dependent changes of biochemistry parameters and their connection with gemocyte membranes' tension of healthy men and women]]. *Nauchnye vedomosti* [Scientific News]. 2012;3(122):155–160. (In Russian)].
5. Хиггинс К. *Расшифровка клинических лабораторных анализов, 7-е изд. (эл.)*. Пер. с англ.; под ред. проф. В.Л. Эмануэля. М.: Лаборатория знаний, 2016. [Higgins Ch. *Rasshifrovka klinicheskikh laboratornykh analizov*, 7-e izd. (el.)] [Understanding laboratory investigations, 3rd ed.]. Transl. from English; ed. by prof. V.L. Emmanuel. Moscow: Laboratoriia Znaniy Publ., 2016. (In Russian)].
6. Шакула А.В., Некрасов В.И., Щегольков А.М., Клишко В.В., Ярошенко В.П., Дергачева Л.И. Применение дигидрохверцетина в комплексном лечении гипертонической болезни. *Врач*. 2008;4:42–45. [Shakula A.V., Nekrasov V.I., Shchegol'kov A.M., Klimko V.V., Yaroshenko V.P., Dergacheva L.I. Prime-nenie digidrokvertsetina v kompleksnom lechenii gipertonicheskoy bolezni [Dihydroqercetin use for complex therapy of hypertension disease]. *Vrach* [The Doctor]. 2008;4:42–45. (In Russian)].
7. Tukhovskaya E.A., Slasheva G.A., Shaykhtudinova E.R., Ismailova A.M., Palikova Y.A., Palikov V.A., Rasskazova E.A., Semushina S.G., Perepechenova N.A., Sadovnikova E.S., Kravchenko I.N., Dyachenko I.A., Murashev A.N. Taxifolin reduces blood pressure in elderly hypertensive male Wistar rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2022;174(1):29–32. DOI: 10.1007/s10517-022-05642-9

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Перепеченова Наталья Александровна*, Пушинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», Филиал ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН;
e-mail: natka_1511@mail.ru

Туховская Елена Александровна, к.фарм.н., Филиал ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН;
e-mail: elentuk@mail.ru

Natalya A. Perepechenova*, Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University, Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: natka_1511@mail.ru

Elena A. Tukhovskaya, Cand. Sci. (Pharm.), Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: elentuk@mail.ru

Исмаилова Алина Магомедовна, Филиал ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН;
e-mail: ismailowa.a.m@yandex.ru

Alina M. Ismailova, Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: ismailowa.a.m@yandex.ru

Шайхутдинова Эльвира Рауильевна, к.б.н., Филиал ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН;
e-mail: shaykhutdinova@bibch.ru

Elvira R. Shayhutdinova, Cand. Sci. (Biol.), Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: shaykhutdinova@bibch.ru

Слащева Гульсара Амангалиевна, к.б.н., Филиал ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН;
e-mail: slashcheva_ga@mail.ru

Gulsara A. Slashcheva, Cand. Sci. (Biol.), Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: slashcheva_ga@mail.ru

Садовникова Елена Станиславовна, Филиал ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН;
e-mail: elenasadovnikova@yandex.ru

Elena S. Sadovnikova, Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: elenasadovnikova@yandex.ru

Дьяченко Игорь Александрович, д.б.н., доц., Филиал ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН;
e-mail: dyachenko@bibch.ru

Igor A. Dyachenko, Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: dyachenko@bibch.ru

Мурашёв Аркадий Николаевич, д.б.н., проф., Филиал ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН;
e-mail: murashev@bibch.ru

Arkadiy N. Murashev, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: murashev@bibch.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author