

# Кардіоваскулярні протективні процеси, індуковані метопрололом, у щурів з експериментальним синдромом подразненого кишечника

В. І. Тарасова, М. В. Єрмолаєва, К. В. Лівенцова

Донецький національний медичний університет, Лиман; e-mail: Valerytarasova2016@gmail.com

*В експериментальній моделі синдрому подразненого кишечника у щурів оцінювали механізми взаємозв'язку функціональних захворювань кишечника і виникнення патології серцево-судинної системи. Тваринам основної групи внутрішньоочередово вводили тартрат метопрололу, а контрольної – еквівалентні дози 0,9%-го розчину хлориду натрію. З розвитком функціональних порушень кишечника середній систолічний артеріальний тиск зростав на  $5,7 \pm 1,15$  мм рт. ст. (4,7%). Виявлені гістоморфологічні зміни серця і судин відповідали загальноприйнятим маркерам при артеріальній гіпертензії. Отже, синдром подразненого кишечника асоційований з артеріальною гіпертензією та ремоделюванням серця і судин. Виражений антигіпертензивний вплив метопрололу має позитивний кардіопротективний ефект, знижуючи індекс маси серця на 12,4% та периваскулярне фіброзування міокарда на 38,5%.*

*Ключові слова:* функціональні розлади кишечника; артеріальна гіпертензія; метопролол; артеріальний тиск; індекс маси серця; ремоделювання.

## ВСТУП

Відомо, що при синдромі подразненого кишечника (СПК), крім аномалії активації автономної нервової системи, є і дисфункція в осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирникові залози, що порушує нейроендокринно-імунну регуляцію у тварин [1–5]. Водночас пусковими і, мабуть, провідними патогенетичними факторами підвищення артеріального тиску (АТ) є гіперреактивність структур гіпоталамуса, формування симпатичної домінанти. Ці зміни викликають гіперсекрецію катехоламінів, кортикостероїдів, ангіотензину, зрушення у вмісті і розподілі електролітів. Стійке та підвищене збудження симпатичних центрів на периферії призводить до спазму судин і постійно високого загального периферичного опору. Більш тривала дія катехоламінів на рівні венул ініціює зростання венозного повернення до серця, посилення його роботи, і отже, збільшення хвилинного об'єму крові

та АТ [6]. Позитивний інотропний вплив на міокард зумовлений низкою нейрогуморальних чинників, серед яких провідну роль, крім адреналової ланки, відіграють глюкокортикоїди, брадикініноген, серотонін, вазоінтестинальний пептид, вміст яких підвищуються. Гіперпродукція серотоніну є адекватною компенсаторною при СПК реакцією на активацію катехоламінами 5HT<sub>3</sub>-рецепторів ентерохромафінних клітин товстого кишечника. Стійка активація симпатичного відділу нервової системи запускає ренін-ангіотензин-альдостероновий механізм, що ще більше спазмує судини опору, через затримку в організмі натрію і підвищення об'єму позаклітинної рідини. У свою чергу зростання діючої концентрації ангіотензинів у циркулюючій крові додатково потенціює активацію і без того вже активованих симпатичних центрів, посилюючи гіпертензію. Підсилення спазму під впливом ангіотензинів прискорює гіпертрофію гладеньком'язових елементів

© В. І. Тарасова, М. В. Єрмолаєва, К. В. Лівенцова

резистивних судин, що стає додатковою причиною звуження їх просвіту. Гіпертензія стає незворотною при одночасному розвитку структурної і функціональної перебудови (ремоделювання) серця і судин, з можливим розвитком артеріолонефросклерозу та інших проявів структурної перебудови. Однак вплив функціональних розладів кишечника на стан серцево-судинної системи та взаємозв'язок з артеріальною гіпертензією (АГ) зокрема, раніше не вивчався. Зазначені аспекти стали підставою для проведення нами дослідження патогенезу дисрегуляторних порушень при функціональній патології шлунково-кишкового тракту в експериментальних умовах.

Потрібно зауважити, що навіть успішна антигіпертензивна терапія далеко не завжди призводить до нормалізації ендотеліозалежного розслаблення судин [7]. Тому вимоги до неї передбачають ефективний вплив не тільки на функціональні параметри гемодинаміки, але і гальмівний ефект на процеси ремоделювання органів кардіоваскулярної системи. У клінічних дослідженнях було показано, що під дією  $\beta$ -адреноблокаторів, зокрема, метопрололу, відбувається редукція обсягу і регресія маси лівого шлуночка; поліпшується його геометрія в умовах існуючої АГ. Цей процес проходить дуже повільно, і ефект швидко зникає після відміни препарату [8, 9]. Метопролол є  $\beta_1$ -селективним адреноблокатором, не має внутрішньої симпатоміметичної і мембраностабілізуючої активності, тому його вплив на травну систему виражений слабо [8].

Метою нашої роботи було вивчення впливу метопрололу на можливі клінічні і морфологічні кардіоваскулярні зміни на тлі функціональної патології кишечника.

## МЕТОДИКА

Досліди проводили на 25 нелінійних статевозрілих щурах масою  $336,6 \pm 19,2$  г. Для цього щодня протягом 2 тиж тваринам ректально вводили 1 мл гіпертонічного розчину хлориду

натрію. Всі етапи експерименту здійснено з дотриманням основних вимог Європейської конвенції щодо гуманного ставлення до тварин. Згідно з Римськими критеріями IV (2016), зміни характеру і частоти випорожнень є діагностично важливим проявом СПК [2, 10], тому функціональний стан кишечника лабораторних тварин оцінювали за змінами випорожнень за допомогою розробленої нами шкали на підставі Бристольської, що включає максимально 4 бали. Одному балу відповідали випорожнення у вигляді окремих округлих шматків; 2 балам – гладкі у вигляді ковбаси, що легко піддається тиску; 3 балам – ковбасоподібні або м'які поривчасті шматки; у 4 бали оцінювався пухкі, м'які або водянисті випорожнення. У здорових щурів випорожнення відповідали першому типу.

Тварин розподілили на 2 групи. Щурам основної групи ( $n = 13$ ) щоденно протягом 5 тиж внутрішньоочеревинно вводився кардіоселективний  $\beta$ -адреноблокатор – тарtrat метопрололу (3 мг/кг за добу). Щури контрольної групи ( $n = 12$ ) отримували еквівалентні дози 0,9%-го розчину хлориду натрію внутрішньоочеревинно. Через 40 днів щурів піддавали евтаназії з використанням тіопенталу натрію (100 мг/кг внутрішньоочеревинно).

Для вимірювання АТ тварин розміщували в індивідуальні камери, встановлені на термопластинах з температурою  $37,0^\circ\text{C}$ . По завершенні адаптації (5–7 хв) усім щурам тричі вимірювали АТ непрямим безкровним методом на хвостовій артерії за допомогою установки Physiograph DMP-4F («Narco Bio-Systems», США).

Відомо, що відносна маса серця є основним фактором, що лімітує функціональну його здатність [11–13]. Ступінь гіпертрофії міокарда оцінювали за розрахунком індексу маси серця (ІМС), який визначали як відношення маси серця до маси тіла у відсотках. Після макроскопічної оцінки для гістологічного дослідження у тварин забирали серце і аорту.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою параметричних і непараметричних методів з використанням пакету програм Microsoft Excel (2010), Statistica 6.1. Отримані результати представляли у вигляді середньої та стандартної похибки середньої. Відмінності між двома середніми значеннями вважали вірогідними при значенні  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після інстиляцій гіпертонічного розчину тенденція до порушення дефекації відзначалася у тварин обох груп вже на 3-тю добу, при цьому випорожнення залишалися переважно бобоподібними в обох групах (77,3% тварин основної і 84,8% контрольної групи). Беручи до уваги стабільність маси тіла і нормотермії, відсутність симптомів патологічних домішок у калі у щурів, зміни випорожнень розцінювали як модель СПК з переважанням діареї. Слід зазначити, що більш динамічно розвивалися клінічні симптоми у щурів групи порівняння. На 5-ту добу у 2 (28,6%) тварин основної групи і у 3 (42,9%) контрольної виявлені часті неоформлені випорожнення, вони були переважно кашоподібними (43,3% дефекацій) або рідкими (56,7%) за консистенцією, що оцінювалося в 4 бали. Тотальна діарея відзначалася після 6 діб у контрольній групі, залишаючись стабільною до кінця експерименту, і тільки на 10-й день в основній групі. При цьому порушення випорожнень у щурів, які отримували метопролол, були менш виражені і мали тенденцію до інтермітуючого перебігу. На 40-ву добу оцінка випорожнень у всіх гризунів перевищувала вихідну в 3,25 раза ( $P \leq 0,01$ ), причому відзначалася достовірна різниця по групах. Так, діарея у тварин контрольної групи оцінювалася в середньому в  $3,50 \pm 0,19$  бала, тоді як в основній – в  $3,08 \pm 0,08$  бала ( $P = 0,04$ ). Таким чином, введення

селективного  $\beta$ -адреноблокатора метопрололу сприяло гальмуванню розвитку функціональних розладів з боку кишечника і редуціюванню симптомів СПК. За його застосування в експерименті внаслідок затримки транзиту збільшувалася абсорбція води і електролітів, розвивалася деградація твердого компонента кишкових мас під впливом бактерій, що призвело до відносного зменшення частоти і маси випорожнень.

Домішки слизу в калі відзначали у 13 (52,0%) тварин, при цьому достовірності різниці частоти мукореї в групах порівняння (50,0 та 53,8%) не було. Це говорить про те, що вплив на слизоутворення, опосередкований адренергічними структурами, не виражений. Інших патологічних домішок у калі макроскопічно не виявлено.

На початку нашого дослідження середній систолічний АТ (САТ) у групах щурів вірогідно не розрізнявся (рис. 1). Зазначимо, що визначені різними дослідниками цифри фізіологічної норми САТ варіюють. Так, Sorcogan і співавт. [14] відзначили широкі коливання цього показника у щурів з нормальним тиском від 70 до 175 мм рт. ст., середнє –  $114 \pm 16,3$  мм рт. ст. За даними інших авторів референтні значення САТ знаходяться в межах від  $98 \pm 3$  до  $105 \pm 2$  мм рт. ст. [15],  $107 \pm 1,0$  –  $115 \pm 3,0$  мм рт. ст. [16] або  $123,1$

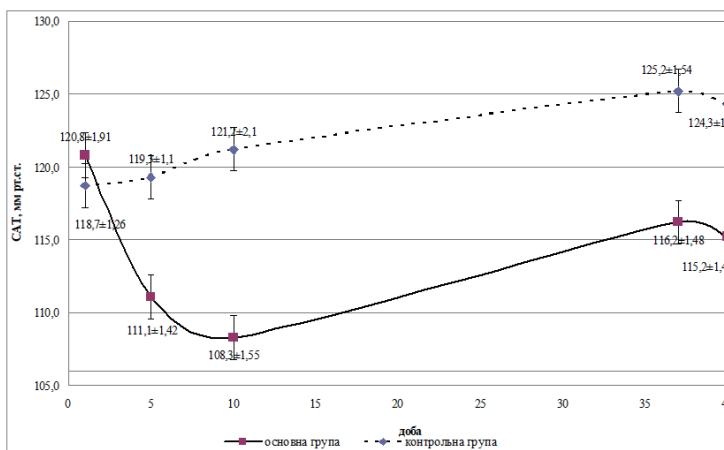


Рис. 1. Динаміка показників систолічного артеріального тиску дослідних щурів

$\pm 8,4$  мм рт. ст. [17]. Нами виявлено, що з розвитком функціональних порушень кишечника середній САТ усіх щурів зростав на  $5,7 \pm 1,15$  мм рт. ст. ( $4,7\%$ ;  $P = 0,01$ ). Причому зростання АТ відзначалося вже з 4-ї доби експерименту, коли у щурів з'явилися симптоми СПК. Це продовжувалося протягом усього експерименту, сягаючи максимальних значень на 37-му добу. Розкид значень середнього САТ становив  $108,3 \pm 1,55 - 125,2 \pm 1,54$  мм рт. ст. ( $P = 0,01$ ), з чого можна зробити висновок, що експериментальний СПК ініціював розвиток АГ, як результат взаємодії хронічного гемодинамічного перевантаження і негемодинамічних факторів.

На тлі терапії метопрололом у переважної більшості тварин основної групи спостерігався значний антигіпертензивний ефект. Однак, якщо на початку експерименту гіпотензивна реакція на прийом метопрололу спостерігалася у всіх 13 щурів ( $100,0\%$ ), то з розвитком СПК, через 5 тиж зниження АТ виявлялося лише у 12 тварин ( $92,3\%$ ). Виражений гіпотензивний ефект у щурів настав у середньому на 5-ту добу – САТ знизився на  $8,0\%$  від вихідного значення ( $P \leq 0,01$ ). На 40-ву добу зниження цього показника становило лише  $5,6 \pm 0,91$  мм рт. ст. ( $4,6\%$ ;  $P = 0,003$ ). Нижня межа зміни САТ на тлі індукованого СПК у щурів була  $12,5$  мм рт. ст. ( $10,3\%$ ) і зареєструвалася на 10-ту добу. Цікавим є феномен подальшого відносного зростання САТ. Так, через 5 тиж у тварин основної групи цей показник зріс на  $7,2\%$  від мінімального зафіксованого значення ( $P = 0,003$ ). При цьому наприкінці періоду спостереження рівень САТ був нижче на  $9,1 \pm 1,33$  мм рт. ст. ( $7,9\%$ ) щодо контролю ( $P \leq 0,01$ ). Це вказує на виражений антигіпертензивний ефект метопрололу в умовах функціональної патології кишечника.

Макроскопічно серця на секції були дещо збільшені у всіх тварин. Середня маса серця у тварин основної групи становила  $1,29 \pm 0,064$  г, а контрольної –  $1,25 \pm 0,067$  г. У кінці експериментального періоду у 23 щурів ( $92,0\%$ ) розвилася гіпертрофія міокарда, ІМС у цілому

становив  $0,478 \pm 0,019\%$ . Виявлення гіпертрофії міокарда було закономірним при розвитку гіпертензії. У контрольній групі гіпертрофія серця сформувалася в усіх щурів, тоді як в основній лише у 11 ( $84,6\%$ ). У щурів, які не отримували лікування метопрололом, ІМС виявився на  $12,4\%$  вищим, ніж у тварин основної групи ( $P = 0,006$ ), у яких він був достатньо високим ( $0,450 \pm 0,010\%$ ) порівняно з нормою [13]. Це зумовлено антигіпертензивним впливом на етапі становлення гіпертензії.

Гіпертрофія міокарда характеризується не тільки збільшенням маси серця, але і певними змінами паренхіми і строми, мікроциркуляторного русла, що впливають на паренхіматозно-стромальні взаємини [11, 12]. При світлооптичному дослідженні мікропрепаратів серця та судин щурів обох груп виявлялися ознаки патологічного ремоделювання (таблиця).

У міокарді розвивалася стереотипна картина: гіпертрофічні та дистрофічні зміни кардіоміоцитів, дифузний набряк строми, мікроциркуляторні зміни. Осередки з білковою дистрофією і гіпертрофією кардіоміоцитів виявлялися у міокарді щурів обох груп, однак при застосуванні метопрололу в зразках спостерігалися кардіоміоцити, які зберегли правильну архітектоніку і тільки в поодиноких були ознаки незворотних ушкоджень, дистрофічні осередки мали менші розміри, ніж у препаратах контрольної групи (рис. 2, 3). Факт наявності білкової дистрофії в кардіоміоцитах свідчить про кисневий та енергетичний дефіцит клітини, що вкрай несприятливо позначається на її функції. З іншого боку, набухання мітохондрій та, як наслідок, фрагментація крист у них ще більше порушує синтез АТФ, посилюючи дистрофічні процеси гладеньком'язових клітин [12].

У  $38,5\%$  щурів контрольної групи у стромі міокарда лівого шлуночка і міжшлуночкової перетинки відзначався нерівномірно виражений набряк. При застосуванні метопрололу інтерстиціальний набряк не спостерігався ( $P = 0,03$ ). Крім того, більш ніж у  $3/4$  усіх

## Гістологічні особливості біоптатів сердець щурів

Гістологічні зміни	Основна група (n = 13)		Контрольна група (n = 12)		P	Усього (n = 25)	
	n	%	n	%		n	%
Гіпертрофія кардіоміоцитів	13	100,0	12	100,0	-	25	100,0
Дистрофія кардіоміоцитів	13	100,0	12	100,0	0,67	25	100,0
Осередкова фрагментація м'язових волокон	7	58,3	12	92,3	0,46	19	76,0
Осередковий кардіосклероз	0	0,0	1	8,3	0,31	1	4,0
Набряк інтерстицію	0	0,0	5	38,5	0,03	5	20,0
Капілярне повнокров'я	10	76,9	12	100,0	0,65	22	88,0
Стаз еритроцитів	1	7,7	1	8,3	0,49	2	8,0
Осередкові крововиливи	1	7,7	2	16,7	0,54	3	12,0
Периваскулярні розростання колагенових волокон	13	100,0	12	100,0	0,67	25	100,0
Поодинокі	13	100,0	4	33,3	0,20	17	68,0
Множинні	0	0,0	8	66,7	0,009	8	32,0
Дифузні інтерстиційні розростання колагенових волокон	4	30,8	7	58,3	0,61	11	44,0
Поодинокі	4	30,8	5	41,7	0,69	9	36,0
Множинні	0	0,0	2	16,7	0,16	2	8,0

Примітка: P - порівняння основної та контрольної груп.

зразках виявлялися ділянки розволокнення м'язових волокон, а в контрольній групі – у 12 (92,3%) тварин. Набряк стромі міокарда та фрагментація м'язових волокон призводили до

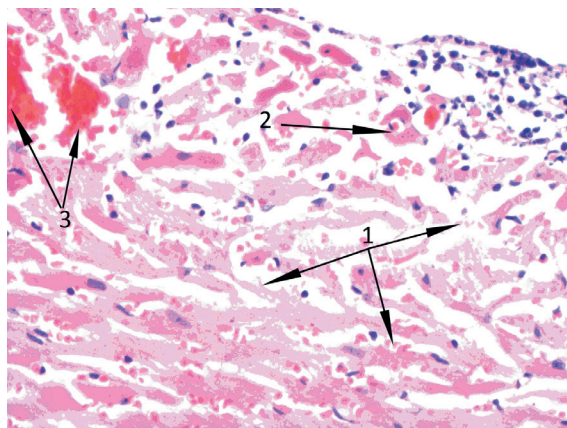


Рис. 2. Міокард щура основної групи. Виражені дистрофічні зміни кардіоміоцитів з вогнищевою фрагментацією м'язових волокон (1), повнокров'я судин (2) і крововиливи в стромі (3). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення у 187 разів

погіршення живлення кардіоміоцитів, головним чином, киснем. Інтенсивність дифузії кисню обернено пропорційна товщині біологічної мембрани. У разі набряку міокарда її товщина,

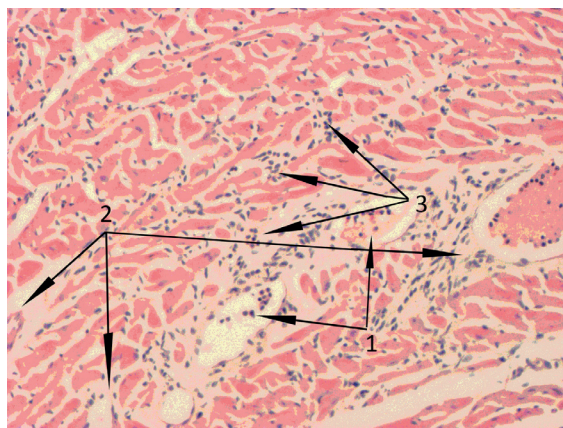


Рис. 3. Міокард щура контрольної групи. У міокарді розширені судини (1), осередковий кардіосклероз (2), переважно навколо судин, мінімальна осередкова лімфо-плазмодитарна інфільтрація інтерстицію (3). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення у 94 рази

яка визначається відстанню між капіляром і кардіоміоцитом, збільшується, що неминує погіршує доставку кисню до клітини.

Відомо, що ефективність компенсаторних процесів багато в чому залежить від стану коронарного кровопостачання. У всіх препаратах відзначалися судинні зміни у вигляді розширення капілярів, з нерівномірним потовщенням і розтягуванням їх стінок за рахунок слабого або помірного коронаросклерозу, особливо в мікроциркуляторному відділі. Виражену гіперемію міокарда, зумовлену дифузним різким повнокров'ям венозного і капілярного русла, виявили в міокарді у 88,0% щурів. Причому цей процес був відсутній у 1/4 тварин основної групи, на відміну від контрольної, де виявився у 100,0%. У поодиноких препаратах з однаковою частотою в групах спостерігався стаз еритроцитів з ознаками зладжування. Дрібноосередкові геморагії розвивалися переважно в лівому шлуночку і реєструвалися в 12,0% спостережень, а в контрольній групі вдвічі частіше. У міокарді одного щура, що не отримувал метопролол, було виявлено розростання сполучної тканини в інтерстиції – осередковий кардіосклероз. У відповідь на ішемічне ушкодження активуються фібробласти, в результаті підвищується синтез колагену, що призводить до склерозу

ділянок міокарда, збільшення «жорсткості» з виникненням діастолічної дисфункції, погіршує можливість серця збільшувати викид [11, 12]. Осередки некрозів відсутні в усіх тварин.

Особливістю міокарда дослідних щурів при фарбуванні за ван Гізоном стало збільшення кількості колагенових волокон (рис. 4). Проте в контрольній групі з однаковою частотою виявлялися як дозріваючі, так і зрілі волокна, водночас у препаратах щурів, які отримували адреноблокатор, зрілі виявлялися вкрай рідко (7,2%). Стромальний компонент міокарда був представлений різними видами фіброзу: периваскулярним, інтерстиціальним. При застосуванні метопрололу розростання колагенових волокон у периваскулярних зонах були поодинокими, слабо вираженими, а в контрольній групі спостерігалось їх масивне розростання (66,7%,  $P = 0,009$ ). Деякою мірою така сама закономірність відмічалась і в інтерстиціальній тканині: в міокарді контрольних щурів виявлялися лише мізерні поодинокі розростання волокон у стромі, на великих ділянках забарвлення було негативним, у той час як у 2 випадках (16,7%) основної групи ці зміни носили осередковий характер.

Було продемонстровано, що стінки великих артерій (аорти) потовщені за рахунок гіпер-

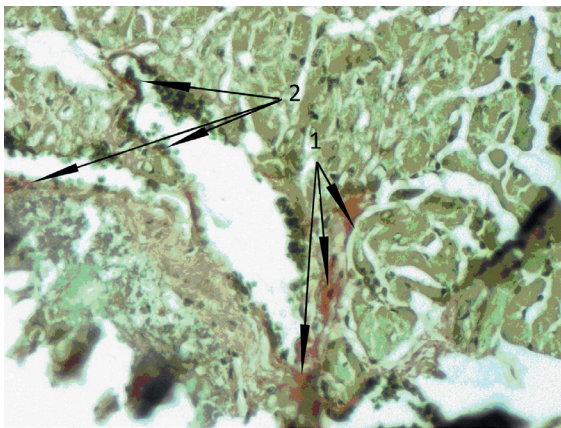


Рис. 4. Міокард щура основної групи. Мізерні поодинокі розростання колагенових волокон як в інтерстиції (1), так і периваскулярно (2). Забарвлення за ван Гізоном. Збільшення у 150 разів

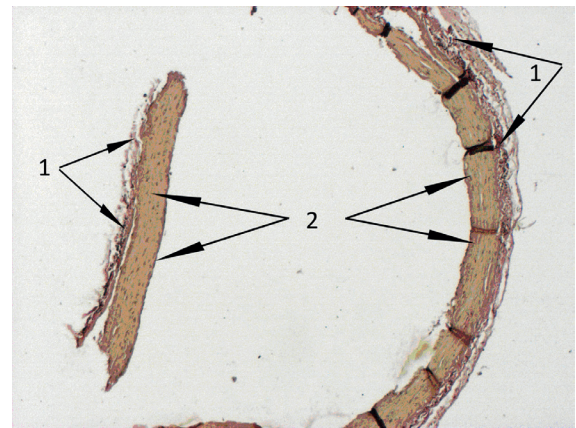


Рис. 5. Велика судина з потовщенням стінок, гіперплазією еластичних структур (1) і гіпертрофією гладеньком'язових елементів (2) у щура основної групи. Забарвлення за ван Гізоном. Збільшення у 30 разів

плазмії гладеньком'язових клітин середньої оболонки і утворення неоінтими аорти у щурів обох груп (рис. 5). В адвенциї судин щурів контрольної групи розросталася фіброзна тканина, вона також виявлялась у периваскулярному просторі інтрамуральних судин.

Таким чином, гістоморфологія міокарда та судин у щурів обох груп відповідала класичному перебігу адаптивних і компенсаторних процесів при АГ. Водночас інтенсивність і поширеність морфологічних змін з тенденцією до розвитку кардіосклерозу були більш виражені у тварин, що не отримували лікування. Отже, в цьому експерименті нам вдалося уповільнити розвиток гіпертрофії міокарда у щурів на тлі СПК за допомогою метопрололу.

СПК супроводжується змінами слизової оболонки товстої кишки. Отримані нами результати макро- і мікроскопічної оцінки кишки не розходилися з наявними в літературі даними [2, 4]. Проведене гістологічне дослідження мало на меті підтвердити діагноз індукованого СПК у тварин в межах застосованої нами моделі. У слизовій оболонці кишки тварин при гістологічному дослідженні виявлялись атрофічні і запальні зміни, порушення слизоутворення, зниження кількості ендокринних і збільшення тучних клітин, пердіапідезні крововиливи, витончення або потовщення судинних стінок, набряк ендотелію, посилення процесів проліферації та апоптозу. Резюмуючи, зазначимо, що візуальні зміни слизової кишечника були у половини щурів з СПК, мікроскопічні ознаки запалення спостерігалися у 2/3, тоді як субстрат гіперсекреції слизу – у 1/3. Зіставлення мінімальних гістологічних змін слизової з вираженою клінічною симптоматикою свідчить про провідну роль рухових порушень товстого кишечника внаслідок розладу центральної та вегетативної регуляції у становленні АГ.

Таким чином, наші результати показали, що СПК асоційований з АГ: з розвитком функціональних порушень кишечника САТ зростав на  $5,7 \pm 1,15$  мм рт. ст. (4,7%). Основ-

ним результатом нашої роботи є виявлення зв'язку функціональної патології кишечника з ремоделюванням серця і судин. Виявлені гістоморфологічні зміни серця і судин збігалися з загальноприйнятим маркерам при АГ. Ознаки гіпертрофії міокарда за розрахованим індексом маси серця мали всі тварини з СПК, проте антигіпертензивний препарат метопролол надавав позитивний кардіопротективний ефект, знижуючи ІМС на 12,4% та периваскулярне фіброзування міокарда на 38,5%.

Зміни перебігу СПК на тлі терапії метопрололом полягають у пролонгації строків розвитку та зменшенні тяжкості функціональної діареї. Це є важливим моментом у виборі антигіпертензивних препаратів для медикаментозного лікування хворих на АГ з різними формами супутнього СПК.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

**В. И. Тарасова, М. В. Ермолаева,  
Е. В. Ливенцова**

#### **КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ПРОТЕКТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ МЕТОПРОЛОЛОМ, У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА**

В экспериментальной модели синдрома раздраженного кишечника у крыс оценивали механизмы взаимосвязи функциональных заболеваний кишечника и возникновения патологии сердечно-сосудистой системы. Крысам основной группы внутрибрюшинно вводили тартрат метопролола, контрольной – эквивалентные дозы 0,9%-го раствора хлорида натрия. Показано, что с развитием функциональных нарушений кишечника среднее систолическое артериальное давление возрастает на  $5,7 \pm 1,15$  мм рт. ст. (4,7%). Обнаруженные гистоморфологические изменения сердца и сосудов соответствовали общепринятым маркерам при артериальной гипертензии. Таким образом, синдром раздраженного кишечника ассоциирован с

артериальної гіпертензії і ремоделюванням серця і судин. Виражене антигіпертензивне вплив метопрололу оказує позитивний кардіопротективний ефект, знижуючи індекс маси серця на 12,4%, а також периваскулярне фіброзування міокарда на 38,5%. Ключові слова: функціональні захворювання кишечника; артеріальна гіпертензія; метопролол; артеріальне тиск; індекс маси серця; ремоделювання.

**V.I. Tarasova, M.V. Yermolayeva, K.V. Liventsova**

# CARDIOVASCULAR PROTECTIVE PROCESSES INDUCED BY METOPROLOL IN RATS WITH EXPERIMENTAL IRRITABLE BOWEL SYNDROME

In an experimental model of irritable bowel syndrome in 25 rats the relationship mechanisms between the functional bowel disease and the occurrence of the cardiovascular pathology were evaluated. Metoprolol tartrate was injected intraperitoneally to rats of the test group, control rats received equivalent doses of 0.9% solution of sodium chloride. It was shown that as the functional bowel disorders developed the mean systolic blood pressure increased by  $5.7 \pm 1.15$  mm Hg (4.7%). The revealed histomorphological changes of the heart and blood vessels corresponded to commonly used markers for hypertension. Thus, irritable bowel syndrome is associated with hypertension and cardiac and vascular remodelling. The pronounced antihypertensive influence of metoprolol has a positive cardioprotective effect, reducing the heart weight index by 12.4%, and perivascular myocardial fibrosis by 38.5%.

Key words: functional bowel disease; hypertension; metoprolol; blood pressure; heart weight index; remodelling.

*Donetsk National Medical University, Liman;  
Valerytarasova2016@gmail.com*

## REFERENCES

1. Bellono NW, Bayrer JR, Leitch DB, Castro J, Zhang C, O'Donnell TA, Brierley SM, Ingraham HA, Julius D. Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways. *Cell*. 2017 Jun 29;170(1):185-98.
2. Drossman D. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262-79.
3. Salvioli B, Pellegatta G, Malacarne M, Pace F, Malesci A, Pagani M, Lucini D. Autonomic nervous system

- dysregulation in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2015 Mar;27(3):423-30.
4. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1500-12.
5. Jain P, Hassan AM, Koyani CN, et al. Behavioral and molecular processing of visceral pain in the brain of mice: impact of colitis and psychological stress. *Front Behav Neurosci*. 2015 Jul 10; 9:177.
6. Elsenbruch S, Holtmann G, Oezcan D, Lysson A, Janssen O, Goebel M et al. Are there alterations of neuroendocrine and cellular immune responses to nutrients in women with irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterology*. 2004 Apr; 99(4): 703-10.
7. Biletsky SV, Boyko VV, Petrynych OA, Kazantseva T.V. Endothelial dysfunction and arterial hypertension [literature review]. *Clin Exp Pathol*. 2017;1(59):16-163.
8. Ripley TL, Saseen JJ.  $\beta$ -Blockers: a review of their pharmacological and physiological diversity in hypertension. *Ann Pharmacother*. 2014 Jun;48(6):723-33.
9. Chan V, Fenning A, Hoey A, Brown L. Chronic  $\beta$ -adrenoceptor antagonist treatment controls cardiovascular remodeling in heart failure in the aging spontaneously hypertensive rat. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;58(4): 424-31.
10. Lewis S, Heaton K. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32(9): 920-4.
11. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet*. 2006 Jan 28;367(9507):356-67.
12. Han Y, Huang K, Yao Q, Jiang Z. Mechanobiology in vascular remodeling. *Nat Sci Rev*. 2018;1097:69-82.
13. Wang X, Ren R, Liu B, Sentex E, Tappia PS, Dhalla SN. Characterization of cardiac hypertrophy and heart failure due to volume overload in the rat. *J Appl Physiol*. 2003;94(2):752-63.
14. Olmsted F, Corcoran, AC, and Page IH: Blood pressure in the unanesthetized rat. *Circulation*. 1951;3:727-30.
15. Kohn DF, Barthold SW. Biology and diseases of rats. In: Fox JG, Cohen BJ, Loew FM. *Laboratory animal medicine*. Orlando, FL: Academic Press, Inc.; 1984. 50 p.
16. Kristek F, Drobna M, Cacanyiova S. Different structural alterations in individual conduit arteries of SHR compared to Wistar rats from the prehypertensive period to late adulthood. *Physiol. Res*. 2017;66:769-80.
17. Soloviev AI, Tishkin SM, Khromov AS, and Stefanov OV. Change in contractive vascular function arterial hypertension of different genesis and its correction with phosphatidylcholine liposomes. *Fiziol. Zh*. 2002;48 (6):11-8.

*Матеріал надійшов  
до редакції 01.11.2018*