

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
СТАТЬИ

ДИНАМИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭРИТРОЦИТОВ
ПРИ ДЕЙСТВИИ СУЛЬФИДРИЛЬНОГО ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИН-
ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ФЕНТИАПРИЛА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
МОДЕЛИРОВАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

© 2019 г. А. В. Дерюгина¹, Е. А. Грачева¹, *

¹*Институт биологии и биомедицины Нижегородского государственного университета
им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия*

**E-mail: kfg.unn@mail.ru*

Поступила в редакцию 28.05.2019 г.

После доработки 20.06.2019 г.

Принята к публикации 20.06.2019 г.

Исследовали влияние фентиаприла на морфофункциональные показатели эритроцитов при моделировании артериальной гипертензии (АГ). Препарат вводили однократно внутривенно в дозе 20 мг/кг. Исследовали динамику изменения электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ), их агрегационной способности, концентрации АТФ и 2,3ДФГ в эритроцитах, активность перекисного окисления липидов по содержанию малонового диальдегида (МДА), количество эритроцитов и гемоглобина, объем эритроцитов, содержание гемоглобина в одном эритроците, гематокрит через 30, 60 мин и 24 ч после введения веществ. При моделировании АГ показано увеличение агрегации, снижение ЭФПЭ, рост концентрации МДА и 2,3ДФГ на фоне снижения АТФ, увеличение количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. Применение фентиаприла привело к снижению агрегации эритроцитов, количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, рост концентрации МДА, 2,3ДФГ, АТФ относительно животных с гипертензией на протяжении 1 суток регистрации и повышение электроотрицательности эритроцитов в течение 30–60 мин эксперимента, при максимальном снижении артериального давления (АД) к 60 мин регистрации. Снижение АД при действии фентиаприла сочеталось с восстановлением исследуемых характеристик эритроцитов до значений интактных животных, тогда как при увеличении АД наблюдалось уменьшение электроотрицательности мембраны эритроцитов и рост процессов липопероксидации.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сульфидрильный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, эритроциты

DOI: 10.1134/S0869813919090048

Артериальная гипертония остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, занимая ведущее место среди факторов риска основных фатальных сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда, мозгового инсульта. Кроме того, артериальная гипертензия (АГ) приводит к медленному поражению почек с развитием хронической почечной недостаточности [1]. При АГ существенно меняются реологические свойства крови, что повышает риск тромботических отложений [2]. Существенная роль в формировании реологической дисфункции крови принадлежит эритроцитам, объем которых составляет 98% от всех формен-

ных элементов крови. Уменьшение величины отрицательного заряда эритроцитов приводит к снижению суспензионной стабильности крови, агрегации эритроцитов, которые способны закупоривать микрососуды, вызывать замедление кровотока, что, в конечном итоге, обуславливает неблагоприятные изменения реологических показателей крови [3]. На микроциркуляцию оказывает влияние деформация эритроцитов, которая, в свою очередь, зависит от метаболических процессов в клетке. Уменьшение уровня АТФ и 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах приводит к снижению их способности к деформации [4, 5].

Известно, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Помимо этого, долгосрочные эффекты повышенной продукции ренина, ангиотензина II (АП) и симпатического гипертонуса включают развитие дислипидемии, нарушенный сердечный ритм, гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, увеличения массы тела [7]. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), отвечающий за синтез ангиотензина II (АТ-II) из АТ I и за распад брадикинина, является одним из компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [8]. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) стали “золотым стандартом” лечения хронической сердечной недостаточности, препаратами первого ряда в лечении АГ, в том числе и симптоматической, заболеваний почек и сахарного диабета (СД) [9]. Основной фармакодинамический эффект иАПФ – гемодинамический, связанный с артериальной и венозной вазодилатацией, развивающийся в результате сложных изменений нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы (подавление активности РААС и САС) [10]. При этом необходимо учитывать влияние препаратов на систему микроциркуляции, изменения которой могут носить динамический характер и отражаться на гемодинамике в целом. Цель исследования заключалась в изучении действия фенитаприла на морфологические, электрокинетические и метаболические показатели эритроцитов при моделировании АГ у крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено на 36 нелинейных крысах-самках массой 200–250 г. Животные содержались в виварии, оборудованной согласно требованиям “Санитарных правил по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)” № 1045-73. Исследования осуществляли в соответствии с “Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях” от 18 марта 1986 г., Приказу Минздрава России № 119н от 01.04.2016 “Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики” и рекомендациям Комиссии по биоэтике ННГУ.

Для моделирования артериальной гипертензии животным на протяжении 30 дней вводили внутрибрюшинно преднизолон в дозировке 6 мг/кг с одновременным принудительным выпаиванием 5 мл солевого раствора (NaCl 2.3%, KCl 7.7%) [11]. Мониторинг артериального давления осуществляли 1 раз в неделю с помощью системы неинвазивного измерения кровяного давления грызунов “Систола” (Россия). В качестве антигипертензивного средства использовали фенитаприл, который вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг. Контролем служили интактные животные (1 группа) и животные с гипертензией без использования препарата (2 группа).

Забор крови проводили из подъязычной вены через 30, 60 мин и 24 ч после введения препарата. Исследовали динамику изменения электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ), их агрегационной способности, концентрации АТФ и 2,3ДФГ в эритроцитах, активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) по со-

Таблица 1. Агрегационные, электрокинетические и метаболические показатели эритроцитов исследуемых групп

Показатель	Время	Группа 1 – интактные	Группа 2 – АГ	Группа 3 – фентиаприл
% неагрегированных Ег	30 мин	80.02 ± 2.17	53.02 ± 3.41*	51.3 ± 1.68*
	60 мин			60.12 ± 13.03*
	24 ч			69.59 ± 8.25*, **
ЭФПЭ, мкм см В ⁻¹ с ⁻¹	30 мин	1.25 ± 0.05	0.88 ± 0.04*	1.05 ± 0.08**
	60 мин			1.47 ± 0.22**
	24 ч			0.85 ± 0.02*
2,3-ДФГ, мкмоль/мл	30 мин	6.73 ± 1.12	8.96 ± 0.78*	8.36 ± 0.92*
	60 мин			7.11 ± 0.31**
	24 ч			10.71 ± 1.84*, **
АТФ, мкмоль/мл	30 мин	4.06 ± 0.29	3.32 ± 0.63*	5.96 ± 0.38*, **
	60 мин			6.33 ± 0.63*, **
	24 ч			5.55 ± 0.39*, **
МДА, нмоль/мл	30 мин	1.82 ± 0.41	2.91 ± 0.37*	4.24 ± 1.95*
	60 мин			4.88 ± 0.78*, **
	24 ч			5.03 ± 0.35*, **

Примечание: * – статистически значимая разница показателей с интактной группой ($p \leq 0.05$), ** – с группой животных с АГ ($p \leq 0.05$).

держанию малонового диальдегида (МДА), количество эритроцитов и гемоглобина, объем эритроцитов, содержание гемоглобина в одном эритроците, гематокрит.

Определение ЭФПЭ проводили микроэлектрофорезом с использованием цитометра в нашей модификации [12]. Суспензию эритроцитов (0.1%) помещали в трис-НСI буфер (рН 7.4) и фиксировали перемещение клеток при силе тока 8 мА. Величину ЭФПЭ определяли по формуле: $U = S/TH$, где S – расстояние, на которое перемещались клетки, T – время перемещения клеток на расстояние S , H – градиент потенциала. Агрегацию эритроцитов изучали методом оптической микроскопии путем подсчета одиночных эритроцитов и их агрегатов [13]. Содержание 2,3-ДФГ и АТФ в суспензии отмытых эритроцитов исследовали неэнзиматическим методом, определяя неорганический фосфор в гидролизатах эритроцитов фотоэлектроколориметрически [14]. Активность ПОЛ оценивали по концентрации МДА. Концентрацию МДА определяли по образованию окрашенного триметинового комплекса с максимумом поглощения при 530 нм при реакции с тиобарбитуровой кислотой. Для расчета концентрации МДА использовали коэффициент молярной экстинкции $E = 1.56 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ [15]. С использованием гематологического анализатора Abacus Junior 30 (Австрия) определяли количество эритроцитов, объем эритроцитов, абсолютное содержание гемоглобина, содержание гемоглобина в одном эритроците, гематокрит.

Полученные данные были обработаны с помощью пакетов прикладных программ BIOSTAT и Microsoft Excel с использованием методов одномерной статистики. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего. Достоверность различий средних определяли по t -критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было показано, что в контрольной группе животных при моделировании АГ наблюдалось усиление агрегационной способности эритроцитов на 33.7% и снижение ЭФПЭ на 30% ($p \leq 0.05$) относительно значений интактных животных (табл. 1). Использование фентиаприла приводило к статистически значимому постепенному повышению доли неагрегированных эритроцитов на протяжении всего исследования, которое при этом не достигало значений интактной группы. Увеличение ЭФПЭ регистрировалось с 30 мин до 1 ч, с последующим его понижением к 1 суткам исследования. Следует отметить, что к 1 ч увеличение ЭФПЭ было выше значений интактной группы на 18%.

Исследование метаболических характеристик эритроцитов показало, что при моделировании АГ у крыс был выявлен рост содержания 2,3-ДФГ на 33.1%, тогда как концентрация АТФ в эритроцитах статистически значимо снижалась (табл. 1). Введение фентиаприла приводило к увеличению концентрации АТФ и 2,3-ДФГ выше значений группы 1 и 2 уже через 30 мин, эффект сохранялся к 1 суткам применения препарата. Исследование уровня содержания концентрации МДА в эритроцитах выявило, что в группе животных с АГ содержание данного показателя было выше значений интактной группы. При применении фентиаприла концентрация МДА на протяжении всего времени исследования была статистически значимо выше показателей групп 1 и 2.

Агрегация эритроцитов является одним из наиболее важных факторов, определяющим нарушение реологических свойств крови, возрастание общего периферического сопротивления и повышение артериального давления. Синдром повышенной вязкости крови и патологическую агрегацию эритроцитов можно рассматривать как типовой патологический процесс, в частности, патологическая агрегация эритроцитов выявлена в случае самых разных заболеваний, в том числе, и при АГ [16].

Существенное влияние на агрегационные свойства эритроцитов оказывает поверхностный отрицательный заряд эритроцитов, в основном определяющийся карбоксильными группами ацетилированных производных нейраминных кислот (сиаловых кислот) [17]. Экспериментально измеряемой характеристикой поверхностного заряда является их ЭФПЭ. Введение фентиаприла для коррекции АГ восстанавливало показатель ЭФПЭ через 1 ч до относительной нормы, но выявленный эффект не сохранялся к 1 суткам наблюдения, что характеризовалось снижением показателя до уровня значений животных с АГ.

В свою очередь, на состояние эритроцитарной мембраны большую роль оказывают метаболические процессы в клетках и содержание таких органических фосфатов, как АТФ и 2,3-ДФГ [18]. Повышение содержания АТФ в эритроците ведет к фосфорилированию спектрина, анкирина и белка полосы 4.1, ослабляя белок-белковые взаимодействия [19]. Контролирует спектрин-мембранное соединение АТФ-зависимое фосфорилирование белка полосы 4.1, катализируемое протеинкиназой С [20]. Активация протеинкиназ и фосфорилирование белков цитоскелета уменьшает общую стабильность мембраны [21]. Рост 2,3-ДФГ сопровождается диссоциацией спектрина, увеличением интегральной подвижности белков мембраны эритроцитов, увеличением площади клеток [22]. Увеличение органических фосфатов в эритроцитах при действии фентиаприла, вероятно, определяет повышение лабильности мембранных белков, что косвенно отражается на процессах агрегации клеток.

При этом следует отметить, что фентиаприл приводил к росту концентрации МДА в эритроцитах. Исследованиями доказано, что интенсификация процессов ПОЛ может влиять на структуру и барьерные свойства клеточных мембран, ответственных за транспорт Ca^{2+} , вызывая нарушение их нормального функционирования.

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели крови исследуемых групп

Показатель	Группа 1 – интактные	Группа 2 – АГ	Группа 3 – фентиаприл		
			30 мин	1 ч	1 сутки
Эритроциты, $10^{12}/л$	6.34 ± 0.10	$6.9 \pm 0.07^*$	$7.23 \pm 0.21^*$	6.1 ± 0.07	6.42 ± 0.24
Гемоглобин, г/л	115.6 ± 2.04	120.3 ± 1.23	$123 \pm 3.21^*$	$104.6 \pm 1.03^*$	111.6 ± 4.54
Гематокрит, %	33.68 ± 0.41	$37 \pm 0.43^*$	$37.52 \pm 0.31^*$	$33.89 \pm 0.31^{**}$	35.48 ± 1.5
Средний объем Ег, фл	53.33 ± 1.33	53.67 ± 0.67	52.0 ± 0.57	$58.5 \pm 0.29^{*,**}$	$57.0 \pm 0.81^{*,**}$
Среднее содержание Нв в Ег, фмоль	18.27 ± 0.43	17.43 ± 0.26	17 ± 0.23	$17 \pm 0.09^*$	17.5 ± 0.24

Примечание: * – статистически значимая разница показателей по сравнению с интактной группой ($p \leq 0.05$), ** – с группой животных с АГ ($p \leq 0.05$).

ния. В возникновении подобного рода повреждений существенную роль играют не только первичные, но и вторичные продукты свободнорадикального окисления, прежде всего соединения альдегидной природы – МДА и диеновые конъюгаты (ДК) [23, 24]. Модифицирующий эффект вторичных продуктов ПОЛ реализуется вазоконстрикцией артериол и повышением общего периферического сопротивления. В этом заключаются конкретные пути участия ПОЛ в патогенезе и прогрессировании АГ [25].

Известно, что в регуляции артериального давления, за счет своих вазодилатационных свойств, большое значение имеет монооксид азота (NO), который образуется клетками стенок кровеносных сосудов, фагоцитами, нервными клетками и др. Но в присутствии соединений, содержащих SH-группы (каптоприл, фентиаприл), из NO образуется радикал – $NO \cdot$. Следует отметить, что $NO \cdot$ может участвовать в нефентоновском механизме образования гидроксильного радикала ($OH \cdot$), который обладает наиболее мощным цитотоксическим и деструктивным потенциалом. Один из путей естественного удаления избытка $NO \cdot$ – его связывание гемоглобином, когда образуется нитрозилгемоглобин с последующим окислением [26].

Данная направленность событий может отразиться на устойчивости эритроцитов и содержании гемоглобина. При исследовании морфологических показателей эритроцитов при моделировании АГ нами было выявлено, что количество эритроцитов и гематокрит увеличивались на 9% и 11.4% соответственно относительно значений интактной группы (табл. 2). Введение фентиаприла на фоне АГ вызывало снижение количества эритроцитов, гемоглобина, среднего содержания гемоглобина в эритроците и гематокрита относительно значений контрольной группы к 1 ч – 1 суткам регистрации до значений интактной группы, тогда как средний объем эритроцита увеличивался.

Полученные результаты свидетельствуют, что использование фентиаприла снижало количество эритроцитов, возможно, за счет роста окислительных процессов в клетках, которые вызывают деструкцию клеточных мембран и нарушение работы клеточных насосов, что приводит к увеличению проницаемости мембран с последующим увеличением объема клеток.

При этом анализ АД животных выявил, что применение фентиаприла определило восстановление повышенного при АГ давления до значений интактной группы к 30 мин регистрации с последующим снижением к 1 ч (табл. 3). К 1 суткам АД, напротив, увеличивалось и превосходило значения интактной группы.

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует, что действие фентиаприла в изменении АД может реализовываться через модификацию состоя-

Таблица 3. Динамика изменения артериального давления исследуемых групп

Показатель	Группа 1 – интактные	Группа 2 – АГ	Группа 3 – фентиаприл		
			30 мин	1 ч	1 сутки
Систолическое АД, мм. рт. ст	110.5 ± 5.03	151.6 ± 11.93*	123 ± 7.54 [#]	96 ± 4.53*, [#]	132.63 ± 3.22*, [#]
Диастолическое АД, мм. рт. ст	82 ± 4.37	113.67 ± 2.25*	94.34 ± 5.01 [#]	77.34 ± 1.35*, [#]	96.76 ± 1.57*, [#]

Примечание: * – статистически значимая разница показателей по сравнению с интактной группой ($p \leq 0.05$),
[#] – с группой животных с АГ ($p \leq 0.05$).

ния эритроцитов. При этом наблюдается уменьшение агрегации и повышение отрицательного заряда эритроцитов, что способствует улучшению реологии крови и ее текучести. На фоне снижения агрегационных показателей эритроцитов происходит рост АТФ и 2,3ДФГ – органических фосфатов, определяющих фосфорилирование мембранных белков и увеличивающих их подвижность. При этом следует отметить, что рост концентрации МДА свидетельствует об усилении липопероксидации и снижении вязкости липидного бислоя, что приводит к снижению устойчивости клеток и уменьшению их количества. Возможно, данный механизм также можно рассматривать в качестве компенсаторного фактора, который направлен на уменьшение содержания эритроцитов в кровотоке и соответственно снижение вязкости крови. В тоже время, из-за высоких концентраций переносимого кислорода и постоянных процессов оксигенизации–деоксигенизации гемоглобина в эритроцитах повышение образующихся активных форм кислорода может привести к негативным последствиям и из фактора адаптации перерасти в дизадаптацию. Так, повреждение белок-липидной структуры приводит к снижению элетроотрицательности мембран при действии фентиаприла к 1 суткам исследования до показателей животных с АГ, что сочетается с ростом АД. Учитывая отмеченное, важным, на наш взгляд, является подбор оптимальных концентраций препарата для достижения динамического равновесия в метаболическом статусе эритроцитов для достижения антигипотензивного действия.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа финансирована за счет средств госбюджета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В.* Органопротективные эффекты иАПФ у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: фокус на эналаприл. Трудный пациент. 12: 23–26. 2010. [*Evdokimova A.G. Kovalenko E.V. Evdokimov V.V.* Organoprotective effects of ACEI in patients with arterial hypertension and coronary heart disease: focus on enalapril. Difficult patient. 12: 23–26. 2010. (In Russ.)].
2. *Матюшичев В.Б., Шамратова В.Г.* Электрофоретическая подвижность эритроцитов крови при артериальной гипертензии. Вестник СПбГУ. Серия 3. Биология. 1: 109–113. 2009. [*Matyushichev V.B., Shamratova V.G.* Influence of arterial hypertension on electrophoretic mobility of blood erythrocytes. Vestnik of Saint Petersburg University. Series 3. Biology. 1: 109–113. 2009. (In Russ.)].
3. *Sprague R., Ellsworth M., Stephenson A., Klein-henz M.* Deformation-induced ATP release from red blood cells requires CFTR activity. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 275: 1726–1736. 2010.
4. *d'Almeida M.S., Jagger J., Duggan M., White M., Ellis C., Chin-Yee I.H.* A comparison of biochemical and functional alterations of rat and human erythrocytes stored in CPDA-1 for 29 days: Implications for animal models of transfusion. Transfus. Med. 10: 291–303. 2000.
5. *Tinmouth A., Fergusson D., Yee I.C., Hebert P.C.* Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. Transfusion. 46: 2014–2027. 2006.

6. *Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R.* The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient's outcomes: Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 114(25): 2850–2870. 2006.
7. *Гямджян К.А., Максимов М.Л.* Сартаны и ингибиторы ангиотензин-превращающего: поединок двух лидеров фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 8(6): 826–830. 2012 [*Gyamdzhyan K.A., Maksimov M.L.* Sartans and angiotensin converting enzyme inhibitors: a duel between two leaders of pharmacotherapy of cardiovascular diseases. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 8(6): 826–830. 2012. (In Russ.)].
8. *Наполи К.* Безопасность и эффективность сульфгидрильного ингибитора ангиотензин-превращающего фермента зофеноприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 10(6): 99–104. 2011. [*C. Napoli.* Safety and efficacy of the sulfhydryl ACE-inhibitor zofenopril in the management of cardiovascular disease. *Cardiovasc. Therapy and Prevention*. 10(6): 99–104. 2011. (In Russ.)].
9. *Азеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н.* Хроническая сердечная недостаточность. М. ГЕО-ТАР-Медиа. 2010. [*Ageev F.T., Arutiunov G.P., Belenkov Yu.N.* Hronicheskaya serdchnaya nedostatochnost' [Chronic heart failure]. Moscow. GEOTAR-Media. 2010].
10. *Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Патарая С.А., Скорик А.В.* Плейотропные эффекты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента: существуют ли особые преимущества у сульфгидрильных препаратов? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 7(1): 116–123. 2008. [*Preobrazhensky D.V., Sidorenko B.A., Pataraya S.A., Skorik A.V.* Pleiotropic ACE inhibitor effects: any benefits for sulfhydryl agents? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 7(1): 116–123. 2008. (In Russ.)].
11. *Кузьо Н.В., Тищенко С.В., Самойленко Н.Ю., Нифонтова В.В.* Анализ патофизиологических моделей артериальной гипертензии у мелких лабораторных животных. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 3 (47): 210–214. 2014. [*Kuzio N.V., Tishchenko S.V., Samojlenko N.Yu., Nifontova V.V.* Analysis of pathophysiological models of arterial hypertension in small laboratory animals. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian medical dental Academy*. 3 (47): 210–214. 2014. (In Ukrainian)].
12. *Deryugina A.V., Oshevskiy L.V., Talamanova M.N., Shabalin M.A., Krylov V.N., Tsvetkov A.I., Glyavin M.Y.* Electrokinetic and Biochemical Changes in Erythrocytes under the Action of Terahertz Range Electromagnetic Waves. *Biophysics*. 62(6): 914–918. 2017.
13. *Шумилова А.В., Дерюгина А.В., Гордлеева С.Ю., Бояринов Г.А.* Действие цитофлавина на электрокинетические и агрегационные показатели эритроцитов в посттравматический период черепно-мозговой травмы в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология. 81(3): 20–23. 2018. [*Shumilova A.V., Deryugina A.V., Gordleeva S.Yu., Boyarinov G.A.* Cytoflavin Action on Electro-Kinetic and Aggregation Indices of Erythrocytes in the Post-Traumatic Period of Cerebrocranial Injury In Experiment. *J. Exp. Clin. Pharmacol.* 81(3): 20–23. 2018. (In Russ.)].
14. *Boyarinov G.A., Deryugina A.V., Yakovleva E.I., Zaitsev R.R., Shumilova A.V., Bugrova M.L., Boyarinova L.V., Filippenko E.S., Solov'eva O.D.* Pharmacological correction of microcirculation in rats suffering from traumatic brain injury. *Cell and Tissue Biology*. 11(1): 65–72. 2017.
15. *Лившиц В.М., Седельникова В.И.* Медицинский лабораторно-аналитический справочник. М. Триада X. 2007. [*Livshits V.M., Sidelnikova V.I.* Medicinskij laboratorno-analiticheskij spravochnik (Medical laboratory and analytical guide) Moscow. Triad X. 2007].
16. *Фирсов Н.Н.* Введение в экспериментальную и клиническую гемореологию. М. РГМУ. 2004. [*Firsov N.N.* Vvedeniye v eksperimentalnuyu i klinicheskuyu gemoreologiyu [Introduction to experimental and clinical hemorheology]. Moscow. RGMU. 2005].
17. *Tokumasu F.* Altered membrane structure and surface potential in homozygous hemoglobin C erythrocytes. *PLoS One*. 4 (6): e5828. 2009.
18. *Puckeridge M., Chapman B.E., Conigrave A.D., Kuchel P.W.* Membrane flickering of the human erythrocyte: Physical and chemical effectors. *Eur. Biophys. J.* 43: 169–177. 2014.
19. *Gauthier E., Guo X., Mohandas N., An X.* Phosphorylation-Dependent Perturbations of the 4.1R-Associated Multiprotein Complex of the Erythrocyte Membrane. *Biochemistry*. 50 (21): 4561–4567. 2011.
20. *Gov N.S., Safran S.A.* Red blood cell membrane fluctuations and shape controlled by atp-induced cytoskeletal defects. *Biophys J.* 88: 1859–1874. 2005.
21. *Betz T., Lenz M., Joanny J.-F., Sykes C.* ATP-dependent mechanics of red blood cells. *PNAS*. 106 (36): 15320–15325. 2009.
22. *Bryzgalova N.Y., Brazhe N.A., Yusipovich A.I., Maksimov G.V., Rubin A.B.* Role of the state of erythrocyte cytoplasm in the change of hemoglobin affinity for oxygen. *Biophysics*. 54(3): 308–311. 2009.
23. *Грацианский Н.А.* Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательства с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты. Кардиология. 6: 4–17. 1998. [*Gratsiansky N.A.* Prevention of coronary heart disease exacerbations. Interventions with unproven clinical effect: angiotensin-converting enzyme inhibitors and antioxidants. *Cardiology*. 6: 4–17. 1998. (In Russ.)].
24. *Ланкин В.З.* Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих. Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М. Наука. 1981. [*Lankin V.Z.* Metabolizm lipoperekisej v tkanyah mlekopitayushchih. Biohimiya lipidov i ih rol' v obmene veshchestv (Metabolism of

- lipid peroxides in mammalian tissues. Biochemistry of lipids and their role in metabolism). Moscow. Nauka. 1981].
25. *Болдырев А.А.* Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине. М. МГУ. 1998. [*Boldyrev A.A.* Carnozin. Biologicheskoe znachenie i vozmozhnosti primeneniya v medicine [Carnosine. Biological significance and application possibilities in medicine] Moscow. Publishing House of Moscow State University. 1998].
 26. *Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестник РАМН. 7: 43–51. 1998. [*Vladimirov Yu.A.* Free radicals and antioxidants Ann. Russ. Acad. Med. Sci. 7: 43–51. 1998. (In Russ.)].

Dynamics of the Morpho-Functional Indicators of Erythrocytes under the Action of Sulfhydryl Inhibitor of Angiotensin-Converting Enzyme Fentiapril in the Experimental Model of Arterial Hypertension

A. V. Deryugina^a, E. A. Gracheva^{a,*}

^aInstitute of Biology and Biomedicine of the Lobachevsky Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russia

**e-mail: kfg.unn@mail.ru*

Here, we studied the effect of fentiapril on the morpho-functional parameters of erythrocytes in the experimental model of arterial hypertension (AH). The drug was administered once, intraperitoneally, at the dose of 20 mg/kg. The dynamics of the changes in the electrophoretic mobility of erythrocytes (EME), their aggregation ability, ATP and 2,3DFG concentration in the erythrocytes, the lipid peroxidation activity (by MDA content), the number of erythrocytes and gross hemoglobin amount, the volume of erythrocytes, the single-erythrocyte hemoglobin content, and the hematocrit, were assessed 30 and 60 min, as well as 24 hours after the drug administration. An increased erythrocyte aggregation, decreased EME, increased MDA and 2,3DFG amid concentration, decreased ATP concentration, increased erythrocyte and hemoglobin amount, as well as increased hematocrit were demonstrated in the AH model. Application of fentiapril led to a decrease in the erythrocyte aggregation, as well as their number, decrease in the hemoglobin content and hematocrit, an increase in the MDA and 2,3DFG concentration accompanied by the decrease in the ATP concentration, compared to the animals with hypertension during 1 day of registration, and an increase in the electronegativity of erythrocytes during the 30–60 min of the experiment, with maximal decrease in blood pressure observed at 60 min of registration. The decreased blood pressure under the fentiapril action was accompanied by the restoration of the studied erythrocyte characteristics to the values similar to those observed in intact animals, whereas the increased blood pressure led to a decrease in the erythrocyte membrane electronegativity and an increase in lipid peroxidation.

Keywords: arterial hypertension, sulfhydryl inhibitor of angiotase-converting enzyme, erythrocytes

ЦИТИРОВАТЬ:

Дерюгина А.В., Грачева Е.А. Динамика морфофункциональных показателей эритроцитов при действии сульфгидрильного ингибитора ангиотензин превращающего фермента фентиаприла в экспериментальном моделировании артериальной гипертензии. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 105(9): 1163–1170.

DOI: 10.1134/S0869813919090048

TO CITE THIS ARTICLE:

Deryugina A.V., Gracheva E.A. Dynamics of the Morpho-Functional Indicators of Erythrocytes Under the Action of Sulfhydryl Inhibitor of Angiotensin-Converting Enzyme Fentiapril in the Experimental Model of Arterial Hypertension. Russian Journal of Physiology. 105(9): 1163–1170.

DOI: 10.1134/S0869813919090048