

Порушення когнітивно-мнестичних функцій центральної нервової системи при генетичній артеріальній гіпертензії та на фоні застосування бета-блокаторів різних поколінь

А. О. Світлицький^{ID}*, А. А. Єгоров^{ID}, О. В. Мельнікова^{ID}, Т. А. Грекова^{ID}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, когнітивні функції, бета-блокатори, пропранолол, карведилол, гіпертрил.

Keywords:

hypertension, cognitive functions, beta-blockers, propranolol, carvedilol, hypertril.

Надійшла до редакції /
Received: 08.08.2024

Після доопрацювання /
Revised: 02.09.2024

Схвалено до друку /
Accepted: 06.09.2024

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:
authors have no conflict
of interest to declare.

***E-mail:**
svetlitsky@zsmu.edu.ua

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найпоширеніших захворювань у світі. Тривале підвищення тиску призводить до змін в органах-мішенях, здорове функціонування яких залежить від стабільного кровопостачання (як-от нирки, очі, головний мозок). Насамперед це зумовлено ураженням дрібних судин. Серед препаратів із доведеною ефективністю під час лікування пацієнтів з АГ – β-блокатори. Втім, тривале їх застосування чинить різні ефекти на когнітивну сферу, що визначається узгодженням нейротрофічних і нейромедіаторних процесів у відповідних структурах мозку.

Мета роботи – порівняльний аналіз впливу β-адреноблокаторів різних поколінь на показники когнітивно-мнестичних функцій центральної нервової системи у щурів із генетично зумовленою АГ.

Матеріали і методи. У дослідженні використано 40 щурів-самців масою тіла 280–300 г зі спонтанною артеріальною гіпертензією (SHR) віком 8 місяців, а також 10 нормотензивних контрольних тварин лінії WKR (normotensive Wistar–Kyoto rats) масою тіла 200–220 г. Тварин поділили на 5 експериментальних груп по 10 щурів у кожній. Під час експериментального дослідження використали масометричні, інструментальні, функціональні та статистичні методи з триразовим вимірюванням артеріального тиску неінвазивною системою Blood Pressure Analysis Systems TM BP-2000 Series II (Visitech Systems, USA). Протягом 30 діб щурам лінії SHR 3, 4 і 5 груп перорально щоденно вводили препарати: пропранолол – 50 мг/кг, карведилол – 50 мг/кг, гіпертрил – 20 мг/кг. Здатність тварин до навчання та запам'ятовування аверсивного стимулу оцінювали за результатами тесту умовної реакції пасивного уникання. Статистично результати опрацювали за допомогою пакета прикладних і статистичних програм Excel 7.0 (Microsoft Corp., США) та Statistica 13.0 (ліцензія № JРZ804I382130ARCN10-J). Достовірність відмінностей результатів визначали, якщо $pSt \leq 0,05$.

Результати. У групах щурів, які отримували різні за властивостями бета-блокатори (групи 3, 4 і 5), артеріальний тиск швидко стабілізувався до цільових значень. Порівняльний аналіз показників стану когнітивної сфери після корекції β-блокаторами різних поколінь показав значущу відмінність їхнього впливу з доведеною високою ефективністю гіпертрилу. Препарат сприяв збільшенню (майже втричі) латентного періоду заходу в темну камеру через 24 години після навчання порівняно з тваринами, які одержували пропранолол (3 група), а відсоток навчених щурів збільшився вчетверо. Переваги карведилолу – триваліший (на 54 %) латентний період і вдвічі більша кількість щурів, що успішно реалізували рефлекс. Корекція пропранололом і карведилолом виявилася малоефективною щодо здатності до навчання та реалізації умовно-рефлекторної навички, і найгірший ефект – у пропранололу.

Висновки. У щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (SHR) зафіксовано достовірне зниження показників стану когнітивної сфери порівняно з нормотензивними тваринами. Медикаментозна корекція артеріальної гіпертензії гіпертрилом (β-блокатор останнього покоління з NO-міметичною дією) з високою ефективністю сприяє реалізації умовно-рефлекторної навички та здатності до навчання. Це свідчить про зменшення когнітивного дефіциту в щурів лінії SHR з есенціальною артеріальною гіпертензією.

Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 3(62). С. 220-227

Disorders of the central nervous system cognitive and mestic functions in genetic arterial hypertension and with the use of beta-blockers of different generations

A. O. Svitlytskyi, A. A. Yehorov, O. V. Melnikova, T. A. Hrekova

Arterial hypertension is currently one of the most common diseases in the world. A long-term increase in pressure results in changes in the target organs, the healthy functioning of which depends on a stable blood supply (kidneys, eyes, brain), which is primarily caused by damage to small vessels. β-blockers are among the drugs with proven effectiveness in the treatment of hypertension, but their long-term use has different effects on the cognitive sphere, which is determined by the coordination of neurotrophic and neurotransmitter processes in the corresponding brain structures.

Aim. To comparatively analyze the effect of β -blockers from different generations on cognitive and memory functional parameters of the central nervous system in rats with genetically determined hypertension.

Materials and methods. The study used 40 male rats weighing 280–300 g with spontaneous arterial hypertension (SHR) aged 8 months and 10 normotensive control normotensive Wistar–Kyoto rats (WKR) weighing 200–220 g. The animals were divided into 5 experimental groups of 10 rats each. In the experimental study, massometric, instrumental, functional and statistical methods were used with triple measurement of blood pressure by non-invasive Blood Pressure Analysis Systems TM BP-2000 Series II (Visitech Systems, USA). SHR of the 3rd, 4th, and 5th groups were orally administered drugs daily for 30 days, propranolol – 50 mg/kg, carvedilol – 50 mg/kg, and hypertril – 20 mg/kg, respectively. The ability of animals to learn and remember an aversive stimulus was assessed through the conditioned passive avoidance reaction. test Statistical data processing was performed by the package of applied and statistical programs Excel 7.0 (Microsoft Corp., USA) and Statistica (license No. JPZ8041382130ARCN10-J). The significance of differences in study results was determined by $pSt \leq 0.05$.

Results. In groups of rats that received β -blockers with different properties (groups 3, 4 and 5), blood pressure was quickly stabilized to target values. A comparative analysis of the cognitive parameters after correction by β -blockers of different generations has shown a significant difference in their effects with proven high effectiveness of hypertril. The drug increased the latency to enter the dark chamber 24 hours after training compared to animals treated with propranolol (group 3) by almost 3-fold, with a 4-fold increase in the percentage of trained animals. The advantages of carvedilol were a 54 % longer latent period and a 2-fold greater number of rats that successfully developed the reflex. Correction with propranolol and carvedilol has proven to be poorly effective in terms of the ability to learn and develop the conditioned-reflex skill with the worst effect of propranolol.

Conclusions. Rats with spontaneous arterial hypertension (SHR) demonstrate a significant decrease in cognitive performance compared to normotensive rats. Drug correction of arterial hypertension with hypertril (a β -blocker of the latest generation with NO-mimetic action) has a highly effective effect on the development of conditioned-reflex skills and the ability to learn that indicates a reduction in cognitive deficits in SHR with essential arterial hypertension.

Modern medical technology. 2024;16(3):220-227

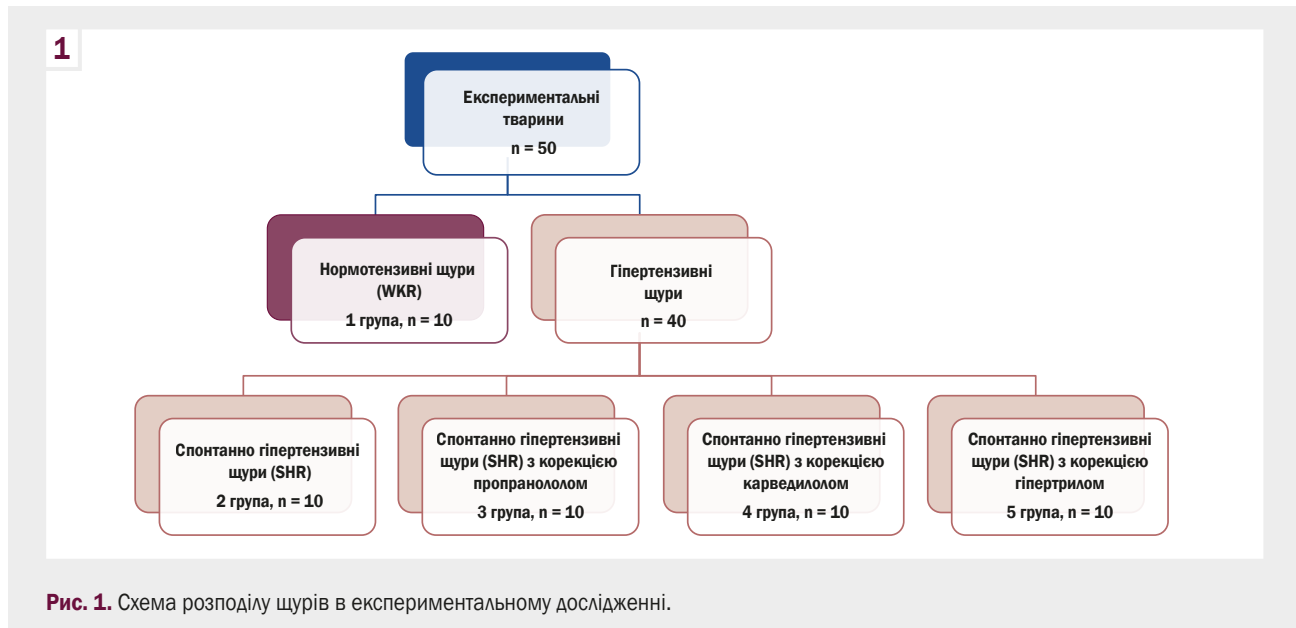
Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найпоширеніших захворювань у світі: у кожного четвертого чоловіка та кожної п'ятої жінки визначають гіпертонію, або, як усі звикли говорити, вони мають підвищений артеріальний тиск [1]. Поширеність гіпертонії зростає, оскільки, за оцінками ВООЗ, вона розвивається у 31,1 % (1,39 млрд) дорослого населення світу. АГ більш поширена в дорослих у країнах із низьким і середнім рівнем доходу (31,5 %, 1,04 млрд осіб), ніж у країнах із високим рівнем доходу (28,5 %, 349 млрд осіб) [2]. Загалом такий стан визначають у майже 1 млрд людей. В Україні, за даними дослідження STEPS, у третини населення (34,8 %) зафіксовано підвищення артеріального тиску (АТ) або гіпертензію [3,4].

Особливістю розвитку АГ є те, що тривале підвищення тиску призводить до змін в органах-мішенях, здорове функціонування яких залежить від стабільного кровопостачання (як-от нирки, очі, головний мозок). Насамперед це зумовлено ураженням дрібних судин із розвитком надалі хвороби дрібних судин. Відомою є роль АГ у формуванні когнітивних порушень: прикладом гіпертонічної деменції є хвороба Бінсвангера [5]. Патогенетичними факторами ураження головного мозку при АГ є високий, нестабільний АТ, а також гіперперфузія головного мозку на тлі неадекватної гіпотензивної терапії. Ці фактори призводять до зриву авторегуляції мозкового кровообігу, розвитку ендотеліальної та мітохондріальної дисфункцій, ініціації нейроапоптозу, що спричиняє виникнення множинних лакунарних інсультів у перивентрикулярній ділянці головного мозку. Різкі зміни АТ визначають як основну причину розвитку лейкоареозу головного мозку та хвороби Бінсвангера. Значущість названих факторів збільшується, коли в пацієнта

є церебральна гіпертонічна мікроангіопатія. Усі ці процеси – основа формування когнітивних розладів, оскільки уражається передусім біла речовина мозку, тобто асоціативні внутрішньо-, міжчасткові зв'язки й кірково-підкіркові шляхи.

У численних клінічних спостереженнях доведено, що проявом цієї хвороби можуть бути порушення стану когнітивної сфери, а також вона може спричинити тяжкі ускладнення, як-от хвороба Альцгеймера або інсульт, залежно від тяжкості перебігу [6]. Встановлено, що порушення в когнітивній сфері виявляють переважно за когнітивним дефіцитом: зниженням уваги, погіршенням сприйняття, пам'яті, соціальних якостей. У функціональному аспекті когнітивні функції: сприйняття (гнозис), пам'ять, праксис, соціальний інтелект, мовлення, увага, керівні функції – реалізуються скоординованою дією комплексу мозкових структур, ключовою складовою яких є гіпокамп [7]. Логічно припустити, що саме порушення кровопостачання через стійке підвищення АТ стає важливим патогенетичним чинником під час формування когнітивного дефіциту.

Стан пацієнтів і прогноз перебігу хвороби залежать від лікувального комплексу та його тривалості. У більшості пацієнтів лікування складне та багатокомпонентне. Важливими факторами його ефективності є своєчасність призначення й індивідуалізований підхід до кожного хворого. Нині використовують широкий спектр лікувальних засобів, який, залежно від стану пацієнта, компенсованості хвороби та наявності ускладнень, може включати такі препарати, як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори ренін-ангіотензину, β -блокатори, діуретики тощо. Призначають лікування, керуючись чинним Уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної



допомоги «Артеріальна гіпертензія» від 24.05.2012 року № 384 та Настановою 00069 «Гіпертензія: обстеження та стартове лікування» від 07.03.2017 року. З-поміж препаратів, для яких доведено ефективність під час лікування АГ, активно призначають β-блокатори різних поколінь.

Досі немає єдиної думки щодо впливу бета-блокаторів на когнітивно-мнестичні функції, якщо їх призначають для лікування АГ. Є дані про негативний вплив на центральну нервову систему (ЦНС) традиційних β-адреноблокаторів (БАБ) – і селективних, і неселективних (депресія, порушення сну, погіршення пам'яті), – який пов'язують із погіршенням церебральної гемодинаміки та дефіцитом трансмітерів [8]. Це обґрунтовує доцільність наступних детальніших досліджень впливу БАБ різних поколінь на вищі функції ЦНС, а також впровадження в клінічну практику БАБ із додатковими властивостями (вазодилаторними, антиоксидатними, протишемічними, NO-міметичними). У цьому аспекті науковий інтерес викликають БАБ із додатковими властивостями останнього покоління – гіпертрил. У НВО «Фарматрон» (м. Запоріжжя) під керівництвом професора І. А. Мазура розроблено новий бета-блокатор з NO-міметичним ефектом гіпертрил (1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-тріазолію бромід) з вираженими антиоксидантними, протишемічними, енерготропними властивостями. Гіпертрил з дозволу Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України успішно пройшов першу фазу клінічних випробувань, зараз проходить другу фазу як антигіпертензивний та антиангінальний лікувальний засіб.

Однак, незважаючи на ефективність стабілізаційного впливу БАБ на АТ, механізми дії на інші процеси в організмі, які регулює симпато-адреналова система, різняться та залежать від їхньої селективності, ліпофільності, внутрішньої симпатоміметичної активності. Відповідно, тривале використання препаратів цієї групи спричинятиме різні впливи на когнітивну сферу. Це опосередковано узгодженістю нейротрофічних і нейромедіаторних процесів у відповідних структурах мозку.

Мета роботи

Порівняльний аналіз впливу β-адреноблокаторів різних поколінь на показники когнітивно-мнестичних функцій ЦНС у щурів із генетично зумовленою АГ.

Матеріали і методи дослідження

Під час дослідження використали 40 щурів-самців із початковою масою тіла 280–300 г зі спонтанною артеріальною гіпертензією (SHR) другого покоління віком 8 місяців і 10 нормотензивних контрольних тварин лінії WKR (normotensive Wistar–Kyoto rats) із початковою масою тіла 200–220 г. Тварин поділили на 5 експериментальних груп по 10 щурів у кожній (рис. 1).

Експериментальну частину дослідження виконали на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, чітко дотримуючись вимог, задекларованих національним стандартом «Спільні етичні принципи експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що погоджений з положенням Ради 2010 / 63EU Європейського парламенту і Ради із захисту тварин, яких використовують у наукових цілях, від 22 вересня 2010 року (Council Directive 2010 / 63EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes). Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України порушень морально-етичних норм під час здійснення науково-дослідної роботи не виявлено.

План експериментального дослідження складався з комплексу паралельних масометричних, інструментальних, функціональних і статистичних методів, передбачав зважування щурів і вимірювання у них АТ за допомогою системи неінвазивної реєстрації АТ Blood Pressure Analysis Systems TM BP-2000 Series II (Visitech Systems, USA) на початку формування груп, на 7 добу та перед виведенням з експерименту (31 доба) (рис. 2).

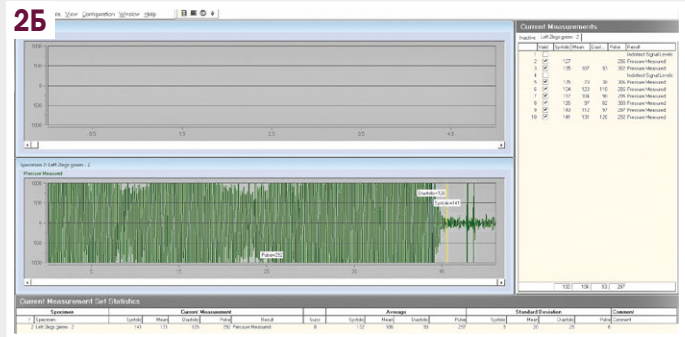


Рис 2. А: система неінвазивної реєстрації артеріального тиску BP-2000 з одномоментним вимірюванням АТ у двох щурів, розміщених в ізоляційних тунелях на термоплатформах; **Б:** графічне зображення вимірювання артеріального тиску.

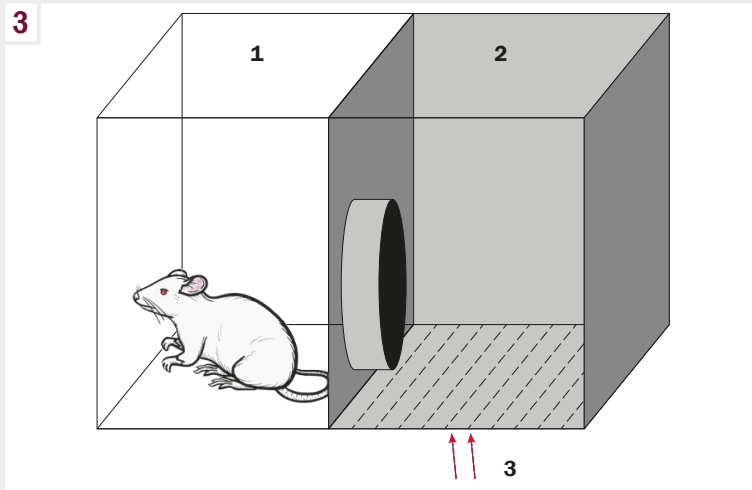


Рис 3. Схема будови «Човникової камери» та розміщення щура. **1:** освітлена камера, **2:** затемнена камера, **3:** електропровідна підлога затемненої камери.

Щурам лінії SHR 3, 4 і 5 груп перорально вводили препарати, що досліджували, на 1 % крохмальному слизу щоденно протягом 30 діб. Тварини 3 групи отримували пропранолол («Анаприлін-Здоров'я», «Здоров'я ФК», Україна; неселективний β_1 , β_2 -блокатор, ліпофільний, з високою нейродоступністю) у дозі 50 мг/кг маси тварини. Щурам 4 групи вводили карведилол («Карведилол-КВ», АТ «Київський вітамінний завод», Україна; змішаний α_1 , β_1 , β_2 , гібридний α -, β -адреноблокатор з антиоксидатною активністю) у дозі 50 мг/кг. Тваринам 5 групи вводили препарат «Гіпертрил» (похідна 4-аміно-1,2,4-тріазолу) (НВО «Фарматрон», Україна; суперселективний β -адреноблокатор з NO-моделювальним ефектом) у дозі 20 мг/кг.

На 29–30 добу експерименту щурів повторно зважували, вимірювали показники систолічного та діастолічного АТ, оцінювали здатність тварин до навчання та запам'ятовування аверсивного стимулу в тесті умовної реакції пасивного уникання (УРПУ). Цей метод дає змогу оцінити такі елементи вищої нервової діяльності, як асоціативне мислення, пам'ять, закріплення умовних зв'язків і відтворення сформованої навички. Під час аналізу формування та відтворення УРПУ використовували показники, що характеризують кінцеву результативність (інтегративні критерії) навчання.

Тест УРПУ проводили за допомогою експериментальної установки «Човникова камера», що складалася з двох відсіків: освітленої камери площею 25 × 25 см та затемненої площею 25 × 25 см з електропровідною підлогою (рис. 3).

Щура розміщували в центр світлої камери хвостом до отвору перегородки. Тварина, знайшовши отвір у перегородці, переходила з освітленої камери в затемнену. Упродовж 3 хвилин реєстрували час перебування щура в темній камері, а також фіксували латентний час заходу в темний відсік. Після закінчення часу, коли тварина перебувала в темній камері, їй через підлогу наносили електробольову стимуляцію (50 Гц, 1,5 мА) доти, поки щур не виходив у світлу камеру. Якщо тварина протягом 10 секунд не поверталася в темну камеру, її повертали в клітку, а якщо вона заходила в темну камеру, повторно наносили подразнення. Тест УРПУ перевіряли через 24 години. Висновок про збереження навички робили за зміною латентного часу заходу щура в темний відсік.

Усі результати, отримані протягом експерименту, опрацювали з використанням пакета прикладних і статистичних програм Excel 7.0 (Microsoft Corp., США) та програми Statistica 13.0 (ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J). Для всіх показників розраховували середнє арифметичне значення у

Таблиця 1. Показники маси тіла й артеріального тиску в щурів експериментальних груп, М ± m

Експериментальні групи	Маса тіла тварин, г	Артеріальний тиск (Рс / Рд), мм рт. ст.
1 група нормотензивні щури WKR, n = 10	209,5 ± 4,1	118,1 ± 10,9 / 66,9 ± 2,1
2 група, SHR, n = 10	312,5 ± 10,1 ¹	178,1 ± 2,6 ¹ / 96,5 ± 2,5 ¹
3 група, SHR із введенням пропранололу 50 мг/кг, n = 10	314,6 ± 7,8 ¹	110,0 ± 2,88 ² / 72,3 ± 1,8 ²
4 група, SHR із введенням карведилолу 50 мг/кг, n = 10	306,4 ± 6,8 ¹	109,6 ± 1,8 ² / 71,7 ± 2,1 ²
5 група, SHR із введенням гіпертрилу 20 мг/кг, n = 10	300,5 ± 6,6 ¹	110,4 ± 2,1 ² / 69,5 ± 1,7 ²

1: достовірна різниця показників щурів лінії SHR (2–5 групи) ($p_{st} < 0,05$) щодо відповідних параметрів WKR (1 група); **2:** вірогідна різниця показників 3, 4 і 5 груп із введенням бета-блокаторів ($p_g < 0,05$) та параметрів щурів лінії SHR з АГ (2 група).

Таблиця 2. Показники когнітивних функцій тварин з артеріальною гіпертензією в тесті УРПУ на 30 добу експерименту, М ± m

Експериментальні групи	Латентний період заходу в темну камеру до навчання, с	Латентний період заходу в темну камеру через 24 год після навчання, с	Кількість навчених тварин, %
1 група, нормотензивні щури WKR, n = 10	12,30 ± 2,75	147,00 ± 8,30	100
2 група, SHR, n = 10	12,30 ± 0,78	54,00 ± 2,10 ¹	30 ¹
3 група, SHR із введенням пропранололу 50 мг/кг, n = 10	10,70 ± 1,23	34,80 ± 1,50 ^{1,2}	20 ^{1,2}
4 група, SHR із введенням карведилолу 50 мг/кг, n = 10	11,20 ± 1,12	59,70 ± 2,32 ^{1,3}	40 ^{1,2,3}
5 група, SHR із введенням гіпертрилу 20 мг/кг, n = 10	10,10 ± 1,60	92,00 ± 1,28 ^{1,2,3,4}	80 ^{1,2,3,4}

1: достовірна різниця показників щурів лінії SHR (2–5 групи; $p_{st} < 0,05$) щодо відповідних показників WKR (1 група); **2:** вірогідна різниця показників тварин 3, 4 і 5 груп із введенням бета-блокаторів ($p_{st} < 0,05$) щодо параметрів 2 групи щурів лінії SHR з АГ; **3:** достовірна різниця показників 3 групи (із введенням пропранололу; $p_{st} < 0,05$) щодо значень, встановлених у 4 і 5 групах щурів лінії SHR з АГ; **4:** вірогідна різниця показників 4 групи (із введенням карведилолу, $p_g < 0,05$) щодо параметрів 5 групи щурів лінії SHR із введенням гіпертрилу.

вибірці (M), дисперсію та помилку середнього (m). Для оцінювання достовірності відмінностей результатів досліджень в експериментальних і контрольних групах щурів визначали коефіцієнт Стьюдента (t). Достовірними вважали значення, для яких $pSt \leq 0,05$.

Результати

У результаті дослідження встановили, що щури з генетично зумовленою АГ характеризуються більшою масою тіла та підвищеним АТ. Так, маса тіла щурів лінії SHR майже на 50 % більша за показник тварин WKR, а середнє значення систолічного (Рс) та діастолічного тиску (Рд) у них перевищувало нормативні на 62 % та 44 % відповідно (табл. 1).

Тривала медикаментозна корекція бета-блокаторами сприяла нормалізації підвищеного АТ фактично до показників щурів нормотензивної групи. Маса тіла тварин, яким вводили препарати, не мала достовірних відмінностей від значень групи SHR без медикаментозної корекції та була достовірно більшою (майже на половину) за параметр щурів групи WKR (табл. 1).

У групах щурів, які отримували різні за властивостями бета-блокатори (групи 3, 4 і 5), відбулася стабілізація АТ, що швидко досяг цільового значення та не мав достовірних міжгрупових відмінностей (табл. 1).

Під час першого тестування УРПУ встановлено, що показники латентного періоду заходу в темну камеру тварин усіх груп дослідження не відрізнялися (табл. 2).

Під час повторного тестування за всіма інтегративними показниками умовно-рефлекторної діяльності встановили достовірні відмінності експериментальних груп щурів лінії SHR порівняно з показниками нормотензивного контролю, а також зафіксовано міжгрупові особливості. Так, у тварин 2 групи з АГ тривалість латентного періоду заходу в темну камеру після навчання була майже втричі меншою, ніж у WKR, а кількість тварин, що сформували навичку, становила тільки 30 % (табл. 2).

Аналіз результатів тесту формування УРПУ щурів, які отримували медикаментозну корекцію підвищеного АТ бета-блокаторами, показав вірогідні відмінності впливів на здатність до навчання. Зокрема, на тлі введення пропранололу в щурів 3 групи спостерігали погіршення успішності реалізації умовно-рефлекторної навички: відбулося зниження рефлексу уникання та здатності до навчання більше ніж у півтора раза щодо значень SHR-щурів 2 групи та в 5 разів порівняно з показниками, що зафіксовані в нормотензивних WKR (1 група) (табл. 2).

На тлі введення карведилолу в щурів SHR 4 групи достовірного ефекту щодо показників когнітивних функцій у тварин 2 групи не встановлено. Кількість тварин, які успішно змогли реалізувати захисний рефлекс, становила 40 %. Отже, зафіксовано кращу результативність порівняно зі щурами 2 і 3 груп (табл. 2).

Введення гіпертрилу сприяло зменшенню проявів когнітивного дефіциту в умовах спонтанної АГ у щурів 5 групи,

адже латентний період УРПУ в них в 1,6 раза триваліший, а кількість повністю навчених тварин на 50 % перевищувала відповідні показники групи тварин без корекції (2 група).

Порівняльний аналіз показників стану когнітивної сфери після корекції β -блокаторами різних поколінь показав значущі відмінності їхніх впливів із доведеною високою ефективністю гіпертрилу. Препарат сприяв збільшенню майже втричі латентного періоду заходу в темну камеру через 24 год після навчання порівняно з тваринами, які отримували пропранолол (3 група), а також збільшенню в 4 рази відсотка навчених тварин. Переваги введення карведилолу виявили за тривалішим на 54 % латентним періодом і вдвічі більшою кількістю щурів, що успішно реалізували рефлекс (табл. 2).

Медикаментозна корекція пропранололом і карведилолом виявилася малоефективною щодо впливу на здатність до навчання та реалізації умовно-рефлекторної навички, найгірший ефект – від пропранололу.

Обговорення

Когнітивні порушення мають істотний негативний вплив на пацієнтів, осіб, які здійснюють догляд за ними, на постачальників медичних послуг, платників податків і суспільство загалом [9]. Помірні когнітивні порушення є фактором ризику хвороби Альцгеймера та інших деменцій, є тяжким гуманітарним і фінансовим тягарем для хворих та осіб, які за ними доглядають [10].

Відомо, що на когнітивні функції впливають чимало факторів: вік, раса, стать, сімейний анамнез, фізичний і психічний стан здоров'я, травми голови, куріння, відсутність фізичної активності, фактори довкілля, біль [11, 12], фармакотерапія [13].

Нині дослідники встановили, що під час лікування гіпертонічної хвороби в пацієнтів слід не тільки враховувати ефективність антигіпертензивних препаратів щодо стабілізації та підтримки стабільного АТ, але й треба передбачати їхній можливий негативний вплив на якість життя, адже його погіршення може призвести до втрати незалежності та зниження прихильності до терапії. Якість життя визначено як багатофакторну змінну. Розрізняють різні компоненти якості життя: симптоматичне благополуччя, емоційне, фізичне, праце-соціальне, когнітивне та задоволене життям, – що стають умовою при формуванні лікувального комплексу [14].

Результати багатоцентрових клінічних спостережень, у яких оцінювали вплив тривалої терапії гіпертонії на якість життя пацієнтів різних вікових груп, дали підстави зробити висновок, що антигіпертензивне лікування загалом або не мало негативного впливу на якість життя, або призводило до незначного погіршення, у деяких випадках спостерігали незначне поліпшення [15, 16]. Питання про те, чи є деякі класи антигіпертензивних засобів більш корисними або шкідливими в аспекті впливу на якість життя та когнітивні здібності, залишається здебільшого без відповіді.

Дослідники встановили, що неселективні ліпофільні антагоністи бета-адренорецепторів, зокрема пропранолол, мають певний негативний вплив на якість життя і пов'язане з депресією погіршення функції пам'яті, а також побічні

ефекти, як-от проблеми з ерекцією. Менш несприятливий вплив описано для антагоністів бета(1)-адренорецепторів; визначено позитивний ефект препаратів, які мають додаткові судинорозширювальні властивості [17].

Під час експериментального дослідження, що здійснили, встановлено: 30-денне введення пропранололу в дозі 50 мг/кг, незважаючи на ефективну стабілізацію АТ у щурів лінії SHR, негативно вплинуло на реалізацію умовно-рефлекторної навички та суттєво погіршило здатність до навчання в групі (табл. 2). Підтвердженням виявлених змін когнітивної сфери є результати аналізу багатоцентрових досліджень ускладнень терапії бета-блокаторами, особливо ліпофільними – пропранололом [18]. У більшості досліджень доведено зв'язок між лікуванням ліпофільними неселективними бета-блокаторами та когнітивним дефіцитом, акцентовано на окремих когнітивних функціях, а не на прогресуванні деменції [19, 20].

Під час дослідження аналізували також вплив іншого бета-блокатора – карведилолу, неселективного блокатора β -адренорецепторів, який широко застосовують під час лікування застійної серцевої недостатності та АГ. Доведено його протизапальну дію на мозок та когнітивні функції у пацієнтів із хворобою Альцгеймера внаслідок покращення мозкової перфузії. Однак оскільки його потужна β -блокувальна активність може викликати брадикардію та гіпотонію, показано, що переваги карведилолу обмежені дозою. Нещодавно доведено, що карведилол запобігає та усуває нейрональну гіперактивність, погіршення пам'яті та втрату нейронів, не впливаючи на накопичення β -амілоїду ($A\beta$) в мишачих моделях сімейної хвороби Альцгеймера *in vivo* та *in vitro* [21]. Результативність його впливу на когнітивні здібності підтверджено у нашому дослідженні: в щурів зі спадковою АГ зафіксовано успішність реалізації рефлексу та його запам'ятовування порівняно з тваринами, яким не вживали заходів з медикаментозної корекції, та тими, що одержували пропранолол (табл. 2).

Останніми роками виявлено нові показання до застосування карведилолу. Крім сприятливого впливу на серце та АТ, показано його потенціал для лікування неврологічних розладів [22]. В перспективі перелік нових показань до застосування карведилолу збільшуватиметься з поглибленням розуміння механізмів його дії [21], які, ймовірно, є складними та багатофакторними.

Максимальну ефективність впливу на когнітивну сферу щурів з АГ показав гіпертрил, який є кардіоселективним β -адреноблокатором із доведеними антиангінальним, антиоксидантним та NO-модулювальним ефектами, інтенсифікує фізіологічний шлях синтезу NO, підвищуючи активність ендотеліальної NO-синтази [23]. У фаховій літературі наведено кілька переконливих аргументів, чому використання високоселективних бета-блокаторів із додатковою судинорозширювальною активністю, подібних до гіпертрилу, може сприятливо впливати на когнітивні функції. Так, по-перше, вони пригнічують симпатичну нервову систему, зв'язуючись із бета-адренергічними рецепторами, що знижує скорочувальну силу серця, розширює артеріальну судинну мережу та знижує АТ. По-друге, доведено антиоксидантні властивості та газотрансмітерну модуляцію через систему монооксиду азоту з реалізацією його позитивних

дій, що також знижує ризик формування та прогресування когнітивних порушень завдяки безпосередньому впливу на поліпшення функцій мозкової тканини [23].

Висновки

1. У гіпертензивних щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (SHR) другого покоління зафіксовано достовірне зниження показників стану когнітивної сфери порівняно з нормотензивними тваринами.

2. Лікування артеріальної гіпертензії пропранололом (неселективний β -блокатор без внутрішньої симпатоміметичної активності) призводить до погіршення когнітивних функцій – зниження запам'ятовування та здатності до навчання.

3. Введення карведилолу (неселективний α_1 -, β -блокатор) сприяє збільшенню кількості навчених тварин у групі, але не впливає на латентний період рефлексу.

4. Медикаментозна корекція артеріальної гіпертензії гіпертрилом (β -блокатор останнього покоління з NO-міметичною дією) з високою ефективністю впливає на реалізацію умовно-рефлекторної навички та здатності до навчання. Це свідчить про зниження когнітивного дефіциту в щурів лінії SHR з есенціальною артеріальною гіпертензією.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні накопичення й узагальнення знань щодо будови гіпокампа в нормі та за умов артеріальної гіпертензії.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Дисфункція нейро-гуморальної регуляції у патогенезі метаболічних розладів та когнітивних порушень при експериментальній патології», державний реєстраційний № 0123U103051 (2023–2028).

Відомості про авторів:

Світлицький А. О., канд. мед. наук, доцент каф. анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0007-4523-0781

Єгоров А. А., канд. мед. наук, доцент каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3612-7460

Мельнікова О. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6807-8440

Грекова Т. А., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9946-3336

Information about the authors:

Svitlytskyi A. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Yehorov A. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Medical Prescription with a Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Melnikova O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hrekova T. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Pallarés-Carratalá V, Ruiz-García A, Serrano-Cumplido A, Arranz-Martínez E, Divisón-Garrote JA, Moyá-Amengual A, et al. Prevalence Rates of Arterial Hypertension According to the Threshold Criteria of 140/90 or 130/80 mmHg and Associated Cardiometabolic and Renal Factors: SIMETAP-HTN Study. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(10):1846. doi: [10.3390/medicina59101846](https://doi.org/10.3390/medicina59101846)
- Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(4):223-37. doi: [10.1038/s41581-019-0244-2](https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2)
- Nguyen TN, Chow CK. Global and national high blood pressure burden and control. *Lancet*. 2021;398(10304):932-3. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01688-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01688-3)
- Furdela V, Pavlyshyn H, Kovalchuk T, Haliyash N, Luchyshyn N, Kozak K, et al. Prevalence of arterial hypertension among Ukrainian students: the comparison of European and American guidelines. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;28(2):123-31. doi: [10.5114/pedm.2022.112859](https://doi.org/10.5114/pedm.2022.112859)
- Sanders AE, Schoo C, Kalish VB. *Vascular Dementia*. 2023 Oct 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 28613567.
- Melchiorri D, Merlo S, Micallef B, Borg JJ, Dráfi F. Alzheimer's disease and neuroinflammation: will new drugs in clinical trials pave the way to a multi-target therapy? *Front Pharmacol*. 2023;14:1196413. doi: [10.3389/fphar.2023.1196413](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1196413)
- Bakoyiannis I, Ducourneau EG, Parkes SL, Ferreira G. Pathway specific interventions reveal the multiple roles of ventral hippocampus projections in cognitive functions. *Rev Neurosci*. 2023;34(7):825-38. doi: [10.1515/revneuro-2023-0009](https://doi.org/10.1515/revneuro-2023-0009)
- Rotella JA, Greene SL, Koutsogiannis Z, Graudins A, Hung Leang Y, Kuan K, et al. Treatment for beta-blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(10):943-83. doi: [10.1080/15563650.2020.1752918](https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1752918)
- Anderson ND. State of the Science on Mild Cognitive Impairment. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2020;75(7):1359-60. doi: [10.1093/geronb/gbaa040](https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa040)
- Soldan A, Pettigrew C, Cai Q, Wang J, Wang MC, Moghekar A, et al. Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2017;60:164-72. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.002)
- Wang T, Mao L, Wang J, Li P, Liu X, Wu W. Influencing Factors and Exercise Intervention of Cognitive Impairment in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Interv Aging*. 2020;15:557-66. doi: [10.2147/CIA.S245147](https://doi.org/10.2147/CIA.S245147)
- Ran LS, Liu WH, Fang YY, Xu SB, Li J, Luo X, et al. Alcohol, coffee and tea intake and the risk of cognitive deficits: a dose-response meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2021;30:e13. doi: [10.1017/S2045796020001183](https://doi.org/10.1017/S2045796020001183)
- Stavrinou PS, Andreou E, Aphamis G, Pantzaris M, Ioannou M, Patrikiou IS, et al. The Effects of a 6-Month High Dose Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Antioxidant Vitamins Supplementation on Cognitive Function and Functional Capacity in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Nutrients*. 2020;12(2):325. doi: [10.3390/nu12020325](https://doi.org/10.3390/nu12020325)
- Correia RR, Veras AS, Tebar WR, Rufino JC, Batista VR, Teixeira GR. Strength training for arterial hypertension treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2023;13(1):201. doi: [10.1038/s41598-022-26583-3](https://doi.org/10.1038/s41598-022-26583-3)
- Dybiec J, Krzemińska J, Radzich E, Szlagor M, Wronka M, Młynarska E, et al. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Resistant Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12911. doi: [10.3390/ijms241612911](https://doi.org/10.3390/ijms241612911)
- Bludorn J, Railey K. Hypertension Guidelines and Interventions. *Prim Care*. 2024;51(1):41-52. doi: [10.1016/j.pop.2023.07.002](https://doi.org/10.1016/j.pop.2023.07.002)
- Cojocariu SA, Maștaleru A, Sascău RA, Stătescu C, Mitu F, Leon-Constantin MM. Neuropsychiatric Consequences of Lipophilic Beta-Blockers. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2):155. doi: [10.3390/medicina57020155](https://doi.org/10.3390/medicina57020155)
- Holm H, Ricci F, Di Martino G, Bachus E, Nilsson ED, Ballerini P, et al. Beta-blocker therapy and risk of vascular dementia: A population-based prospective study. *Vascul Pharmacol*. 2020;125-126:106649. doi: [10.1016/j.vph.2020.106649](https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106649)
- Beaman EE, Bonde AN, Larsen SM, Ozenne B, Lohela TJ, Nedergaard M, et al. Blood-brain barrier permeable β -blockers linked to lower risk of Alzheimer's disease in hypertension. *Brain*. 2023;146(3):1141-51. doi: [10.1093/brain/awac076](https://doi.org/10.1093/brain/awac076)

20. Yang W, Luo H, Ma Y, Si S, Zhao H. Effects of Antihypertensive Drugs on Cognitive Function in Elderly Patients with Hypertension: A Review. *Aging Dis.* 2021;12(3):841-851. doi: [10.14336/AD.2020.1111](https://doi.org/10.14336/AD.2020.1111)
21. Yao J, Chen SR. R-carvedilol, a potential new therapy for Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.* 2022;13:1062495. doi: [10.3389/fphar.2022.1062495](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1062495)
22. Abdullah Shamim M, Yeung S, Shahid A, Chen M, Wang J, Desai P, et al. Topical carvedilol delivery prevents UV-induced skin cancer with negligible systemic absorption. *Int J Pharm.* 2022;611:121302. doi: [10.1016/j.ijpharm.2021.121302](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121302)
23. Mazur I, Belenichev I, Kucherenko L, Bukhtiyarova N, Puzyrenko A, Khromylova O, et al. Antihypertensive and cardioprotective effects of new compound 1-(β -phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazolium bromide (Hypertril). *Eur J Pharmacol.* 2019;853:336-44. doi: [10.1016/j.ejphar.2019.04.013](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.04.013)