

УДК 615.015.2: 612.146.3:612.146:616.151.4-073.213:599.323.45

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-1-71-76

А. В. СИДЕХМЕНОВА, О. И. АЛИЕВ, А. М. АНИЩЕНКО,
О. И. ДУНАЕВА, М. Б. ПЛОТНИКОВ**Влияние совместного введения метопролола и дигидро-
кверцетина на реологические свойства крови крыс SHR**

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е. А. Гольдберга,
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук», г. Томск, Россия
634028, Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 3
E-mail: mbp2001@mail.ru

Статья поступила в редакцию 09.07.20; принята к печати 25.12.20

Резюме

Введение. Синдром повышенной вязкости крови играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии и ее осложнений, связанных с нарушением микроциркуляции в органах-мишенях. Поэтому, наряду с применением антигипертензивных препаратов, важно уделять внимание коррекции синдрома повышенной вязкости крови с помощью гемореологических средств. **Цель** – изучить влияние метопролола и его совместного применения с дигидрокверцетином (ДГК) на реологические параметры крови у крыс со спонтанной артериальной гипертензией. **Материалы и методы.** Эксперименты проведены на крысах самцах со спонтанной артериальной гипертензией линии SHR и нормотензивных крысах-самцах линии Wistar-Kyoto. Крысы SHR опытных групп получали метопролол (50 мг/кг) или метопролол и ДГК (по 50 мг/кг) ежедневно внутривентрикулярно в течение 6 недель в 1%-й крахмальной слизи; крысы SHR контрольной группы и нормотензивные крысы получали эквивалентно 1%-ю крахмальную слизь по той же схеме. Системное артериальное давление регистрировали у бодрствующих животных. Кровь для исследований забирали из общей сонной артерии. Определяли вязкость цельной крови и плазмы, гематокрит, агрегацию и деформируемость эритроцитов. **Результаты.** По сравнению с показателями у нормотензивных крыс, у крыс SHR выявлено достоверное повышение вязкости крови, гематокрита, агрегации эритроцитов и снижение деформируемости эритроцитов. Курсовое введение метопролола приводило к дальнейшему увеличению вязкости крови на низких скоростях сдвига ($15\text{--}45\text{ с}^{-1}$); вязкость плазмы, гематокрит и микрореологические показатели у крыс этой группы существенно не отличались от показателей в контроле. При совместном введении метопролола и ДГК вязкость крови на скоростях сдвига 300 и 450 с^{-1} и агрегационная активность эритроцитов были статистически значимо ниже, чем у контрольных крыс SHR. **Выводы.** Метопролол при курсовом введении спонтанно гипертензивным крысам усиливает выраженность синдрома повышенной вязкости крови. Применение ДГК совместно с метопрололом частично устраняет неблагоприятные эффекты бета-блокатора на показатели реологии крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, реологические свойства крови, метопролол, дигидрокверцетин

Для цитирования: Сидехменова А. В., Алиев О. И., Анищенко А. М., Дунаева О. И., Плотников М. Б. Влияние совместного введения метопролола и дигидрокверцетина на реологические свойства крови крыс SHR. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(1):71–76. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-1-71-76.

UDC 615.015.2: 612.146.3:612.146:616.151.4-073.213:599.323.45

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-1-71-76

A. V. SIDEKHMENOVA, O. I. ALIEV, A. M. ANISHCHENKO,
O. I. DUNAIEVA, M. B. PLOTNIKOV**Effect of the combined administration of metoprolol
and dihydroquercetin on the rheological properties of blood
in spontaneously hypertensive rats (SHRs)**

Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian
Academy of Sciences, Tomsk, Russia
3, Lenina pr., Tomsk, Russia, 634028
E-mail: mbp2001@mail.ru

Received 09.07.20; accepted 25.12.20

Summary

Introduction. Hyperviscosity syndrome plays an important role in the pathogenesis of arterial hypertension and its complications associated with impaired microcirculation in target organs. Therefore, along with the use of antihypertensive drugs, it is important to pay attention to the correction of the hyperviscosity syndrome with means of hemorheological agents. **The aim** is to study the effect of metoprolol and its combined use with dihydroquercetin (DHQ) on the rheological parameters of blood in rats with spontaneous arterial hypertension. **Materials and methods.** The experiments were carried out on normotensive male Wistar-Kyoto (WKY) rats and spontaneously hypertensive rats (SHRs). SHRs of the experimental groups received metoprolol (50 mg/kg) or metoprolol and DHQ (50 mg/kg each) daily intragastrically for 6 weeks in 1 % starch mucus; SHRs of the control group and normotensive rats received 1 % starch mucus according to the same scheme. Systemic blood pressure was registered in awake animals. Blood was sampled from the catheterized right common carotid artery. Blood viscosity, plasma viscosity, hematocrit, erythrocyte aggregation and deformability

were studied. *Results.* Compared with the parameters in normotensive rats, SHR showed significant increase of blood viscosity, hematocrit, erythrocyte aggregation, and decrease of erythrocyte deformability. The course administration of metoprolol induced to a further increase in blood viscosity at low shear rates ($15\text{--}45\text{ s}^{-1}$); plasma viscosity, hematocrit and micro-rheological parameters in rats of this group did not significantly differ from those in the control. With the combined administration of metoprolol and DHQ, blood viscosity at shear rates of 300 and 450 s^{-1} and erythrocyte aggregation were significantly lower than in the control SHR. *Conclusions.* The course administration of metoprolol increases the severity of the hyperviscosity syndrome in SHR. The use of DHQ together with metoprolol partially eliminates adverse effects of the beta blocker on blood rheology parameters.

Keywords: arterial hypertension, rheological properties of blood, metoprolol, dihydroquercetin

For citation: Sidekhnova A. V., Aliev O. I., Anishchenko A. M., Dunaeva O. I., Plotnikov M. B. Effect of the combined administration of metoprolol and dihydroquercetin on the rheological properties of blood in spontaneously hypertensive rats (SHRs). *Regional blood circulation and microcirculation* 2021; 20(1): 71–76. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-1-71-76.

Введение

В настоящее время для лечения артериальной гипертензии используют пять основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину II (AT1-подтип), блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики и бета-адреноблокаторы [1]. Несмотря на широкий спектр антигипертензивных препаратов с различными механизмами действия, проблема управления уровнем артериального давления и развития сердечно-сосудистых осложнений до конца не решена [2, 3]. В многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях было показано, что при артериальной гипертензии происходят нарушения гемореологических параметров [4–6]. Синдром повышенной вязкости крови играет важную роль в патогенезе формирования осложнений артериальной гипертензии, связанных с нарушением микроциркуляции в органах-мишенях [4, 7, 8]. В связи с этим представляется целесообразным изучение влияния антигипертензивных препаратов на реологические свойства крови и перспективы использования средств с гемореологической активностью в комплексной терапии артериальной гипертензии.

Бета-блокаторы в качестве терапии артериальной гипертензии начали использовать в конце 1960-х гг. [9]. Фармакологические эффекты данной группы препаратов направлены на снижение сердечного выброса за счет уменьшения частоты и силы сердечных сокращений. Бета-блокаторы также угнетают секрецию ренина, тормозят центральную вазомоторную активность [10]. Влияние бета-блокаторов на реологические свойства крови мало изучено, и их эффекты неоднозначны [11].

Флавоноид дигидрокверцетин (ДГК) обладает гемореологической активностью и способен снижать вязкость крови, ослаблять агрегацию эритроцитов и повышать их деформируемость [12]. Эффективность применения ДГК или его комплекса с аскорбиновой кислотой для коррекции гемореологических нарушений была показана на моделях сердечно-сосудистых заболеваний [13, 14] и в клинической практике [15–17].

Цель работы – изучить влияние метопролола и его совместного применения с ДГК на реологические параметры крови у крыс со спонтанной артериальной гипертензией.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на животных категории SPF: 8 нормотензивных крысах-самцах линии Wistar-Kyoto (WKY) и 20 гипертензивных крысах-самцах линии SHR, полученных из вивария ИБХ

РАН, г. Пущино. Крысы линии SHR являются общепринятой моделью для изучения развития эссенциальной артериальной гипертензии и ее осложнений [18]. В виварии НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга животные содержались в неполной барьерной системе при следующих параметрах окружающей среды: температура – $20\text{--}24\text{ }^{\circ}\text{C}$, относительная влажность – $50\pm 20\%$, воздухообмен – 12–15 объемов помещения в час, световой режим – 12:12 ч. Содержание животных и уход за ними осуществлялись в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986 г.). Протокол исследования утвержден Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга (протокол № 166092019). Животных включали в эксперимент после достижения возраста 12 недель. Масса крыс SHR на момент включения в эксперимент составляла $227\pm 2\text{ г}$, масса крыс WKY составляла $263\pm 5\text{ г}$.

Крысы SHR были рандомизированно разделены на контрольную и опытные группы. Крысам SHR опытных групп внутривенно вводили метопролол (Эгилок®, ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) 50 мг/кг и совместно метопролол (50 мг/кг) и ДГК (Лавитол® пищевой, ЗАО «Аметис», Россия) (50 мг/кг) в 1 %-й крахмальной слизи ежедневно в течение 6 недель. Последнее введение веществ осуществляли за 3 ч до измерения исследуемых показателей. Выбор доз исследуемых препаратов обоснован ранее проведенными исследованиями [19, 20]. Крысы WKY и крысы SHR контрольной группы получали эквивалентное количество крахмальной слизи по той же схеме.

Системное артериальное давление регистрировали неинвазивным методом на хвосте у бодрствующих животных с помощью системы измерения артериального давления у мелких животных NIBP200A (Biopac Systems, Inc., США). Запись и обработка данных производилась на компьютере с помощью программы «AcqKnowledge 4.2 for MP150».

Кровь для исследований забирали через катетер из общей сонной артерии у наркотизированных животных (тиопентал натрия (ОАО «Синтез», Россия), 80 мг/кг). Кровь стабилизировали 2 % K_2EDTA (Sigma-Aldrich, Германия) в соотношении 20 мкл антикоагулянта на 1 мл крови. Вязкость цельной крови (в диапазоне скоростей сдвига $15\text{--}450\text{ c}^{-1}$) и плазмы (450 c^{-1}) измеряли на ротационном вискозиметре (LVDV-II+ Pro, CP40, Brookfield Engineering Labs Inc., США) при $36\text{ }^{\circ}\text{C}$. Гематокрит определяли методом центрифугирования в стеклянных капиллярах при 1300 г в течение 20 мин (центрифуга PC-6) и выражали в

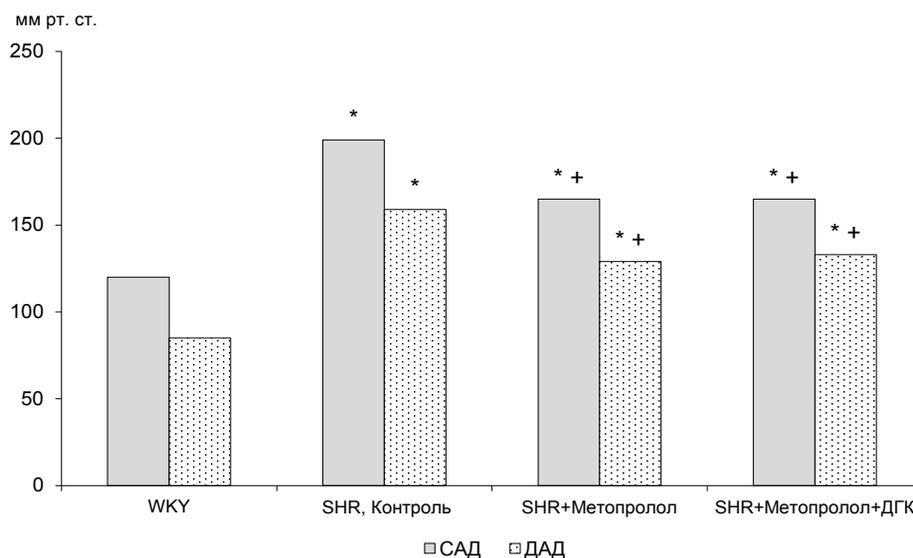


Рис. 1. Влияние курсового внутрижелудочного введения метопролола и метопролола совместно с ДГК на систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление у крыс SHR: * – достоверные различия по сравнению со значениями у крыс WKY ($p < 0,05$); + – достоверные различия по сравнению со значениями у крыс SHR контрольной группы ($p < 0,05$)

Fig. 1. Effect of intragastric course administration of metoprolol and metoprolol with DHQ on the systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure in SHRs: * – significant differences compared with the values in WKY rats ($p < 0.05$); + – significant differences compared with the values in the control group SHRs ($p < 0.05$)

Таблица 1

Влияние курсового внутрижелудочного введения метопролола и метопролола совместно с ДГК на вязкость плазмы (ВП), гематокрит (Ht) и показатели агрегации эритроцитов в сдвиговом потоке (Ct и Cs) у крыс SHR

Table 1

Effect of intragastric course administration of metoprolol and metoprolol with DHQ on the plasma viscosity, hematocrit and indices of erythrocyte aggregation in shear flow (Ct and Cs) in SHRs

Группа	ВП, мПа·с	Ht	Ct, с	Cs, мПа
WKY (n=8)	1,06±0,01	42±1	16,1±0,6	90,3±3,2
SHR, контроль (n=8)	1,08±0,01	49±1*	11,4±0,7*	131,1±2,6*
SHR+Метопролол (n=6)	1,07±0,01	49±1*	12,3±0,6*	130,7±4,7*
SHR+Метопролол+ДГК (n=6)	1,09±0,01	48±1*	13,7±0,4*+	115,2±4,4*+

* – достоверные различия по сравнению со значениями у крыс WKY ($p < 0,05$); + – достоверные различия по сравнению со значениями у крыс SHR контрольной группы ($p < 0,05$).

процентах. Агрегацию и деформируемость эритроцитов исследовали на анализаторе «RheoScan-AnD 300» (Rheo Meditech, Inc., Республика Корея). Эвтаназию производили в CO_2 -камере.

Анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica 8.0». Данные представлены в виде «среднее значение ± стандартная ошибка среднего значения». Для оценки достоверности различий использованы непараметрические критерии Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Перед началом эксперимента значения САД/ДАД у крыс WKY и SHR в возрасте 12 недель составляли 123±6/88±3 мм рт. ст. и 167±3/127±3 мм рт. ст. соответственно. К 18-й неделе эксперимента у крыс SHR контрольной группы САД и ДАД достигали значений 199±4 и 159±4 мм рт. ст. и были статистически

значимо выше, чем у крыс WKY, на 27 и 30 % соответственно (рис. 1).

По сравнению с показателями у нормотензивных крыс WKY, у крыс SHR контрольной группы выявлено достоверное повышение вязкости крови в диапазоне скоростей сдвига 30–450 s^{-1} , гематокрита, увеличение агрегации эритроцитов (снижение Ct и увеличение Cs) и уменьшение деформируемости эритроцитов (снижение индекса элонгации эритроцитов при напряжениях сдвига 1 и 3 Па) (табл. 1; 2; рис. 2).

Курсовое введение метопролола крысам SHR статистически значимо снижало показатели САД и ДАД на 17 и 19% соответственно по сравнению с контролем (рис. 1). Снижение САД и ДАД после введения метопролола в дозе 50 мг/кг не достигало уровня давления у нормотензивных животных. Значения вязкости крови после курсового введения метопролола статистически значимо не отличались от значений

Влияние курсового внутрижелудочного введения метопролола и метопролола совместно с ДГК на индекс элонгации эритроцитов у крыс SHR

Table 2

Effect of intragastric course administration of metoprolol and metoprolol with dihydroquercetin on erythrocyte elongation index in SHR

Группа	Напряжение сдвига, Па	
	1	3
WKY (n=8)	0,221±0,003	0,364±0,003
SHR, контроль (n=8)	0,209±0,006*	0,352±0,003*
SHR+метопролол (n=6)	0,210±0,001*	0,354±0,002*
SHR+метопролол+ДГК (n=6)	0,212±0,004	0,356±0,004

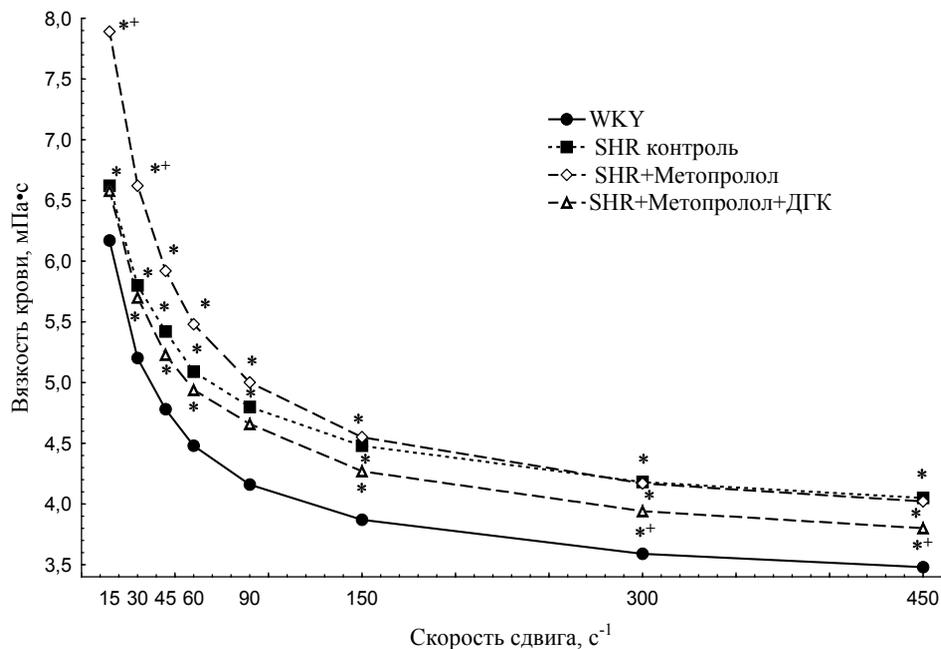
* – достоверные различия по сравнению со значениями у крыс WKY ($p < 0,05$).

Рис. 2. Влияние курсового внутрижелудочного введения метопролола и метопролола совместно с ДГК на вязкость крови у крыс SHR: * – достоверные различия по сравнению со значениями у крыс WKY ($p < 0,05$); + – достоверные различия по сравнению со значениями у крыс SHR в контрольной группе ($p < 0,05$)

Fig. 2. Effect of intragastric course administration of metoprolol and metoprolol with dihydroquercetin on whole blood viscosity in SHR: * – significant differences compared with the values in WKY rats ($p < 0.05$); + – significant differences compared with the values in the control group SHR ($p < 0.05$)

в группе контроля на скоростях сдвига 45–450 с⁻¹, а на скоростях сдвига 15 и 30 с⁻¹ были статистически значимо выше (рис. 2). Значения вязкости плазмы и гематокрита у животных, получавших метопролол, не отличались от значений контрольной группы SHR (табл. 1). Статистически значимых отличий микрореологических показателей после курсового введения метопролола от значений показателей в контрольной группе не было выявлено (табл. 1; 2).

Совместное введение метопролола и ДГК приводило к закономерному снижению САД и ДАД по сравнению с группой контроля SHR на 17 и 16 % соответственно (рис. 1). В этой группе крыс вязкость крови на скоростях сдвига 300 и 450 с⁻¹ была достоверно ниже, чем в контроле (рис. 2). Выявлено также снижение агрегационной активности (повышение C_t

и снижение C_s) по сравнению с контрольной группой SHR (табл. 1). Наконец, деформируемость эритроцитов достоверно не отличалась от значений у нормотензивных животных (табл. 2).

Исследования влияния бета-блокаторов на реологические свойства крови у больных артериальной гипертензией немногочисленны, результаты их противоречивы [11]. Полученные нами данные показывают, что препарат из группы бета-блокаторов метопролол не влиял на микрореологические показатели (агрегацию и деформируемость эритроцитов), гематокрит и вязкость плазмы и повышал значения вязкости крови на низких скоростях сдвига у спонтанно гипертензивных крыс. Микрореологические свойства крови являются одним из факторов, определяющих уровень микроциркуляции [21]. Было

показано, что метопролол в дозах 6 и 20 мг/кг не оказывал положительного влияния на микроциркуляцию у крыс SHR [22], что согласуется с полученными нами результатами. Отсутствие влияния метопролола на микроциркуляцию у крыс SHR при нормализации артериального давления, вероятно, может быть связано с его отсутствием влияния на микрореологические параметры и увеличением вязкости крови.

В связи с этим добавление средств с гемореологической активностью к терапии артериальной гипертензии метопрололом может быть целесообразным. ДГК – хорошо изученное средство, проявляющее множество биологических эффектов, включая гемореологическую активность [12, 23, 24]. Способность ДГК снижать вязкость крови, ослаблять агрегацию эритроцитов и повышать их деформируемость была продемонстрирована на модели гипервязкости крови *in vitro* и на различных моделях сердечно-сосудистых нарушений, сопровождающихся синдромом повышенной вязкости крови [12–14, 20, 25]. Так, ДГК в дозе 20 мг/кг при курсовом введении (6 недель) крысам SHR снижал вязкость крови и агрегацию эритроцитов [25]. Курсовое введение ДГК (6 недель) крысам SHR в дозе 50 мг/кг способствовало увеличению среднего диаметра капилляров, плотности капиллярной сети и доли капилляров, проходимых для эритроцитов [20]. Введение ДГК (5 дней) в дозе 20 мг/кг совместно с аскорбиновой кислотой нормотензивным крысам с ишемией головного мозга и инфарктом миокарда оказывало положительное влияние на реологические показатели крови [12–14]. Имеются данные о гипотензивном эффекте курсового введения ДГК (14 дней) в дозах 10, 20, 50, 150 мг/кг у крыс SHR [26].

При совместном введении метопролола с ДГК отмечено снижение вязкости крови. Однако выявленное снижение вязкости крови не было достаточным для дальнейшего снижения артериального давления. ДГК при совместном введении с метопрололом снижал агрегацию эритроцитов. Особенно значимы сдвиги вязкости крови в системе микроциркуляции, где поведение форменных элементов крови, прежде всего, эритроцитов (деформируемость, агрегация) определяет эффективность ее функционирования и адекватность оксигенации органов и тканей [21]. Таким образом, выявленные положительные гемореологические эффекты ДГК при совместном применении с метопрололом обосновывают дальнейшее изучение применения средств с гемореологической активностью в комплексной фармакотерапии артериальной гипертензии.

Выводы

1. Метопролол в дозе 50 мг/кг при курсовом введении (6 недель) спонтанно гипертензивным крысам увеличивает вязкость крови на низких скоростях сдвига.

2. ДГК в дозе 50 мг/кг совместно с метопрололом в дозе 50 мг/кг при курсовом введении (6 недель) снижает вязкость крови на высоких скоростях сдвига и агрегационную активность эритроцитов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6–31. [Chazova IE, Zhernakova YV. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6–31. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
2. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335(8693):827–838. Doi: 10.1016/0140-6736(90)90944-z.
3. Hiremath S, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Gabor JY, Khan NA, Kuyper LM, Ruzicka M, Tobe SW, Tran K, Rabi DM, Daskalopoulou SS. Hypertension Canada's 2020 Evidence Review and Guidelines for the Management of Resistant Hypertension. *Can J Cardiol*. 2020;36(5):625–634. Doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.083.
4. Sloop G, Holsworth RE. Jr, Weidman JJ, St Cyr JA. The role of chronic hyperviscosity in vascular disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015;9(1):19–25. Doi: 10.1177/1753944714553226.
5. Lominadze D, Joshua IG., Schuschke DA. In vivo platelet thrombus formation in microvessels of spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 1997;10(10 Pt 1):1140–1146. Doi: 10.1016/s0895-7061(97)00214-8.
6. Синдром повышенной вязкости крови у крыс линии SHR: анализ адекватной модели / М. Б. Плотников, О. И. Алиев, А. А. Колтунов, М. Ю. Маслов // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. – 1998. – Т. 126, № 8. – С. 150–151. [Plotnikov MB, Aliev OI, Koltunov AA, Maslov MYu. Blood hyperviscosity syndrome: adequacy of experimental model in SHR rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1998;126(2):775–776. (In Russ.)].
7. Ciuffetti G, Pasqualini L, Pirro M, Lombardini R, De Sio M, Schillaci G, Mannarino E. Blood rheology in men with essential hypertension and capillary rarefaction. *J Hum Hypertens*. 2002;16(8):533–537. Doi: 10.1038/sj.jhh.1001454.
8. Meiselman HJ, Baskurt OK. Hemorheology and hemodynamics: Dove and are? *Clin Hemorheol Microcirc*. 2006;35(1–2):37–43.
9. Wiysonge CS, Opie LH. β -Blockers as initial therapy for hypertension. *JAMA*. 2013;310(17):1851–1852. Doi: 10.1001/jama.2013.277510.
10. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD002003. Doi: 10.1002/14651858.CD002003.pub5.
11. Анищенко А. М., Сидехменова А. В., Плотников М. Б. и др. Синдром повышенной вязкости крови у больных артериальной гипертензией и гемореологические эффекты антигипертензивных средств // Рос. кардиолог. журнал. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 97–102. [Shatanaev AYu, Aliev OI, Anishchenko AM, Sidekhnemova AV, Plotnikov MB. i dr. Hyperviscosity syndrome in arterial hypertension and hemorheological effects of antihypertensive drugs. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(4):97–102. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-97-102.
12. Плотников М. Б., Тюкавкина Н. А., Плотникова Т. М. Лекарственные препараты на основе диквертина. Томск, 2005. [Plotnikov MB, Tyukavkina NA, Plotnikova TM. *Lekarstvennye preparaty na osnove dikvertina*. Tomsk, 2005. (In Russ.)].
13. Plotnikov MB, Aliev OI, Maslov MJ, Vasiliev AS, Tyukavkina NA. Correction of the high blood viscosity syndrome by

a mixture of diquertin and ascorbic acid in vitro and in vivo. *Phytother Res.* 2003;17(3):276–278. Doi: 10.1002/ptr.1113.

14. Plotnikov MB, Aliev OI, Maslov MJ, Vasiliev AS, Tjukavkina NA. Correction of haemorrhological disturbances in myocardial infarction by diquertin and ascorbic acid. *Phytother Res.* 2003;17(1):86–88. Doi: 10.1002/ptr.1082.

15. Бритов А. Н., Апарина Т. В. Роль «Капилара» (дигидрокверцетина) в коррекции гемодинамических и метаболических нарушений у больных с атеросклерозом и артериальной гипертензией // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 46–53. [Britov AN, Aparina TV. The role of «Kapilar» (dihydroquercetin) in the correction of hemodynamic and metabolic disorders in patients with atherosclerosis and arterial hypertension. *Regionar. Krovoobr. Mikrotsirk.* 2006;5(2):46–53. (In Russ.)].

16. Плотников М. Б., Павлюкова Е. Н., Богач Е. В. и др. Гемореологические и кардиопротекторные эффекты аскорветина у больных ишемической болезнью сердца. Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – Т. 2, № 22. – С. 34–41. [Plotnikov MB, Pavlyukova EN, Bogach EV, Aliev OI, Maslov MYu, Vasil'ev AS, Tjukavkina NA, Plotnikova TM. Gemoreologicheskie i kardioprotekturnye efekty askorvetina u bol'nykh ishemicheskoy bolezni yu serdtsa Tromboz, gemostaz i reologiya. 2005;2(22):34–41. (In Russ.)].

17. Плотников М. Б., Плотников Д. М., Алифирова В. М. и др. Клиническая эффективность нового гемореологического препарата асковертин у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2004. – Т. 104, № 12. – С. 33–37. [Plotnikov MB, Plotnikov DM, Alifirova VM, Aliev OI, Maslov Mlu, Vasil'ev AS, Tjukavkina NA. Clinical efficacy of a novel hemoreological drug ascovertin in patients with vascular encephalopathy. *Zh Nevrol Psikiatr Im S. S. Korsakova.* 2004;104(12):33–37. (In Russ.)].

18. Dornas WC, Silva ME. Animal models for the study of arterial hypertension. *J Biosci.* 2011;36(4):731–737. Doi: 10.1007/s12038-011-9097-y.

19. Potnuri AG, Allakonda L, Appavoo A, Saheera S, Nair RR. Association of histamine with hypertension-induced cardiac remodeling and reduction of hypertrophy with the histamine-2-receptor antagonist famotidine compared with the beta-blocker metoprolol. *Hypertens Res.* 2018;41(12):1023–1035. Doi: 10.1038/s41440-018-0109-2.

20. Plotnikov MB, Aliev OI, Sidekhnemova AV, Shamaev AY, Anishchenko AM, Fomina TI, Chernysheva GA, Smol'yakova VI, Arkhipov AM. Dihydroquercetin Improves Microvascularization and Microcirculation in the Brain Cortex of SHR Rats during the Development of Arterial Hypertension. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2017;163(1):57–60. Doi: 10.1007/s10517-017-3737-7.

21. Saldanha C. Hemorheology, microcirculation and macrocirculation. *Rev Port Cardiol.* 2020;39(1):25–26. Doi: 10.1016/j.repc.2020.02.004.

22. Li B, Yang ZB, Lei SS, Su J, Jin ZW, Chen SH, Lv GY. Combined Antihypertensive Effect of Paeoniflorin Enriched Extract and Metoprolol in Spontaneously Hypertensive Rats. *Pharmacognosy magazine.* 2018;14(53):44–52. Doi: 10.4103/pm.pm-483-16.

23. Weidmann AE. Dihydroquercetin: More than just an impurity? *Eur J Pharmacol.* 2012;684(1–3):19–26. Doi: 10.1016/j.ejphar.2012.03.035

24. Sunil C, Xu B. An insight into the health-promoting effects of taxifolin (dihydroquercetin). *Phytochemistry.* 2019;166:112066. Doi: 10.1016/j.phytochem.2019.112066

25. Plotnikov MB, Aliev OI, Sidekhnemova AV, Shamaev AY, Anishchenko AM, Nosarev AV, Pushkina EA. Modes of Hypotensive Action of Dihydroquercetin in Arterial Hypertension. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2017;162(3):353–356. Doi: 10.1007/s10517-017-3614-4.

26. Tikhonov VP, Makarova MN, Zajitseva MA, Makarov VG. Efficacy of (±)-taxifolin from *larix sibirica* (munchh.) ledeb. on blood pressure in experiments in vivo. *Planta Med.* 2006;(72):174. Doi: 10.1055/s-2006-949974.

Информация об авторах

Сидехменова Анастасия Витальевна – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия, e-mail: sidekhnemova@yandex.ru.

Алиев Олег Ибрагимович – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия, e-mail: oal67@yandex.ru.

Анищенко Анна Марковна – д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия, e-mail: anishchenkoam@gmail.com.

Дунаева Ольга Ивановна – аспирант, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия, e-mail: olgadunaeva24@mail.ru.

Плотников Марк Борисович – д-р биол. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. лаборатории фармакологии кровообращения Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия, e-mail: mbp2001@mail.ru.

Information about authors

Sidekhnemova Anastasia V. – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Circulation Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, e-mail: sidekhnemova@yandex.ru.

Aliev Oleg I. – MD, PhD, DSc, Principal Researcher, Laboratory of Circulation Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, e-mail: oal67@yandex.ru.

Anishchenko Anna M. – MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Circulation Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, e-mail: nuska-80@mail.ru.

Dunaeva Olga I. – post-graduate student, Laboratory of Circulation Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, e-mail: nuska-80@mail.ru.

Plotnikov Mark B. – MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pharmacology Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, e-mail: mbp2001@mail.ru.