

© Коллектив авторов

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СОЧЕТАННОГО ВВЕДЕНИЯ АДРЕНАЛИНА И БЛОКАТОРА БЕТА-АДРЕНорецепторов МЕТОПРОЛОЛА

С.О. Тапбергенов<sup>1\*</sup>, Б.С. Советов<sup>1</sup>, А.Т. Тапбергенов<sup>2</sup>, Элина Ганн<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра биохимии и химических дисциплин Государственного медицинского университета г. Семей, Казахстан 071400 г. Семей, ул. Абая 105; эл. почта: salavat-tap@mail.ru

<sup>2</sup>Центр кардиохирургии, Клиника HELIOS, Зигбург, Северный-Рейн-Вестфалия, ФРГ

<sup>3</sup>Юлий-Максимилиан-Университет Вюрцбурга, медицинский факультет, Вюрцбург, Бавария, ФРГ

Изучено влияние сочетанного введения адреналина животным в дозе 0,4 мг на 100 г массы,  $\beta_1$ -блокатора метопролола в дозе 25 мг/кг на активность глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР), каталазы, аденозиндезаминазы (AD), АМР-дезаминазы (АМРD), 5'-нуклеотидазы (5'Н), а также на уровень малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК). Введение адреналина приводило к повышению активности АМРD, AD, 5'Н и ГПО, увеличивало уровень ДК в крови. Метопролол вызывал более сильное увеличение активности АМРD, AD, 5'Н и количества ДК. В отличие от адреналина, метопролол снижал уровень МДА, активность ГПО и каталазы. Сочетанное введение метопролола и адреналина вызывало повышение активности AD, АМРD и 5'Н, снижение уровня МДА и активности ГР, ГПО и каталазы в крови. В сердце введение адреналина приводило к увеличению уровня МДА, снижению активности 5'Н и увеличению соотношения активностей ферментов AD+АМРD/5'Н. Введение метопролола снижало уровень МДА и ДК в сердце, активность ГР и ГПО, увеличивало соотношение активности ферментов AD+АМРD/5'Н. Сочетанное введение метопролола и адреналина вызывало в сердце активацию AD, АМРD и 5'Н, снижение количества МДА и ДК. А также снижение активности ГР, ГПО и каталазы. При введении адреналина отмечено увеличение уровня МДА и ДК, активация каталазы и ферментов метаболизма пуринов AD, АМРD и 5'Н в печени. Эти данные свидетельствуют о том, что и в печени животных, как и в сердце, при введении адреналина происходят сдвиги, приближенные к состоянию окислительного стресса. При введении животным метопролола в печени обнаружены снижение уровня МДА и ДК, и активности каталазы и ГПО и повышение активности AD и АМРD. При сочетанном введении адреналина и метопролола в печени, как и в сердце, отмечено уменьшение количества МДА и ДК, снижение активности ГПО и каталазы, увеличение соотношения активности ферментов AD+АМРD/5'Н.

**Ключевые слова:** метопролол, адреналин, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, аденозиндезаминаза, АМР-дезаминаза, 5-нуклеотидаза

DOI 10.18097/PBMC20176302154

### ВВЕДЕНИЕ

Известно, что активация симпатoadреналовой системы усугубляет течение ишемической болезни сердца, а повышенный уровень катехоламинов служит фактором риска развития повторного инфаркта миокарда и внезапной смерти. При симпатической гиперактивации наиболее часто проявляются синусовая тахикардия, функциональная экстрасистолия, кардиалгии, эпизодическое повышение артериального давления, гипергидроз и другие вегетативные проявления. Для ослабления этих симптомов в кардиологической практике предпочтение отдается кардиоселективным  $\beta$ -блокаторам, не обладающим внутренней симпатомиметической активностью. Таким требованиям, в первую очередь, отвечает метопролол [1]. Метопролол, блокируя в невысоких дозах  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (АМР) из аденозинтрифосфата (АТР), снижает внутриклеточный ток  $\text{Ca}^{2+}$ , и используется в лечении ишемической болезни сердца, нарушений сердечного ритма [2].

Симпатическая гиперактивация, наблюдаемая при тахикардиях, при ишемии миокарда

сопровождается усиленным образованием продуктов неферментативного окисления адреналина, в частности, образованием адренохрома и  $\text{H}_2\text{O}_2$ , способствующих усилению ПОЛ. Одновременно, адреналин, ускоряя использование клетками АТР, способствует его метаболизму и увеличению уровня аденозинмонофосфата (АМР) и аденозина (AD).

Уровень специфических внутриклеточных модуляторов, таких как АМР, AD и инозина контролируется ферментами цикла пуриновых нуклеотидов: АМР-дезаминазой (АМРD), аденозиндезаминазой (AD), 5'-нуклеотидазой (5'Н), изменения активности которых может служить показателем функционального состояния клеток и отражать состояние адаптационных процессов в ответ на стрессорные воздействия [3]. Установлена взаимосвязь активности этих ферментов с функциональным состоянием клеток, ответственных за взаимосвязь клеточного и гуморального иммунитета [4].

В работе поставлена цель, изучить эффекты сочетанного действия введения адреналина и селективного  $\beta_1$ -адреноблокатора метопролола на активность ферментов антиоксидантной защиты – каталазы, глутатионредуктазы (ГР) и

\* - адресат для переписки

глутатионпероксидазы (ГПО) на активность ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов, АМР-дезаминазы (АМРD), аденозиндезаминазы (АD), 5'-нуклеотидазы (5'Н), на уровень МДА и ДК в крови, в сердце и печени.

Часть материалов наших исследований была опубликована ранее [5, 6]. Было показано, что введение метопролола нормализует уровень Т-супрессоров и снижает общее число и процентное содержание В-лимфоцитов и восстанавливает уровень активности аденозиндезаминазы, 5'-нуклеотидазы и АМФ-дезаминазы плазмы крови и активности АМФ-дезаминазы и аденозиндезаминазы в сердце, вызванные введением адреналина [5]. Установлено, что введение адреналина в дозе 4 мг/кг за 60 мин исследования сопровождается увеличением общего числа лейкоцитов, лимфоцитов, снижением количества Т-супрессоров, числа Т-лимфоцитов, снижением уровня активности аденозиндезаминазы, АМФ-дезаминазы в плазме крови [6].

## МЕТОДИКА

Исследования проведены на 80 беспородных белых крысах в возрасте 3-3,5 месяца с массой тела 160-180 г. В исследованиях руководствовались "Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных.

Адреналин вводили внутривенно (в/в) в дозе 0,4 мг на 100 г массы тела за 60 мин до исследования. Метопролол вводили *per os* в дозе 25 мг/кг в течение двух дней. На следующий день в/в вводили адреналин в дозе 4 мг/кг за 60 мин до исследования. После декапитации брали кровь, сердце и печень животных.

Сердце и печень животных промывали физиологическим раствором и гомогенизировали тефлоновым пестиком в среде, содержащей 0,25 М сахарозы. Гомогенаты тканей фильтровали через 2 слоя марли и центрифугировали в течение 10 мин (0°–2°С) при 600 g для удаления обломков клеток и ядерной фракции. Супернатант после центрифугирования, использовали для исследования.

Активность глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО) определяли по методу Власовой с соавт. [7]. В крови активность ГР выражали в мкмоль NADPH/мл в мин., в тканях в мкмоль NADPH/г в мин. Активность ГПО выражали в крови в мкмоль окис. глутатиона/ мл в мин, в тканях в мкмоль окис. глутатиона/ г в мин.

Ферменты обмена пуриновых нуклеотидов: аденозиндезаминаза (АD), АМР-дезаминаза (АМРD) определяли по методике Тапбергенова с соавт. [8]. В сердце и печени активность этих ферментов выражали в мкмоль аммиака на мг белка в мин (мкмоль/мг в мин), в сыворотке крови в мкмоль аммиака на мл в мин (мкмоль/мл в мин). Об активности 5'-нуклеотидазы (5'Н) судили по скорости гидролиза АМР до аденозина и фосфорной кислоты и в тканях активность выражали в количестве мкмоль  $H_3PO_4$  на мг белка в мин

(мкмоль/мг в мин), сыворотке крови в мкмоль  $H_3PO_4$  на мл в мин (мкмоль/мл в мин).

Процессы, обеспечивающие изменения функции иммунокомпетентных клеток, зависят от соотношения активности 5'-нуклеотидазы, аденозиндезаминазы и АМР-дезаминазы, которые предложено выражать в виде коэффициентов "А" и "В" [4], что и было использовано в наших исследованиях.

Активность каталазы определяли по реакции перекиси водорода с молибдатом аммония по методу Корольюк и соавт [9] и выражали в крови мкат/л в мин, в тканях в мкат/г в мин. Количество белка определяли общепринятым методом Лоури.

Определение количества МДА проводили по методу Uchiyama и Mihara [10], диеновых конъюгатов по методу Гаврилова и соавт. [11].

Результаты исследования обрабатывали при помощи t-критерия Стьюдента. В работе приведены среднеарифметические величины  $\pm$  ошибка средних. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведёнными исследованиями обнаружено, что адреналин, введенный в дозе 4 мг/кг за 60 мин до исследования приводит к увеличению активности АМРD, АD, 5'Н, ГПО и к увеличению количества ДК в крови. Метопролол (табл. 1), введенный животным в дозе 25 мг/кг течение двух дней, повышает в крови уровень активности ферментов метаболизма пуринов АD, АМРD, и 5'Н, снижает количество МДА и адекватно этому происходит снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (ГПО, каталазы). В то же время блокатор бета-адренорецепторов метопролол вызывает более сильное увеличение активности АМРD, АD и 5'Н, повышение коэффициента "В" (АD/АМРD) и увеличение количества ДК. Но в отличие от адреналина, метопролол в крови снижает уровень МДА (табл. 1).

Известно, что диеновые конъюгаты (ДК) образуются при свободнорадикальном окислении арахидоновой кислоты и фактически являются первичными продуктами ПОЛ [12]. В свою очередь, малоновый диальдегид (МДА) является интегральным показателем процессов свободнорадикального окисления, и, как правило, процессы перекисного окисления липидов оцениваются по скорости и количеству образования МДА, количество которого поддерживается на определенном уровне при участии ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ). ПОЛ запускается появлением токсичных форм кислорода ( $H_2O_2$ ,  $O_2^{\cdot-}$ ,  $OH^{\cdot}$ ), усиленное образование которых может происходить при неферментативном окислении адреналина с образованием адренохрома и  $H_2O_2$ , и при катаболизме пуринов в ксантиноксидазной реакции.

Нашими исследованиями обнаружено, что в большей степени при введении метопролола, чем при введении адреналина, повышается активность ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов АD, АМРD и 5'Н.

Таблица 1. Влияние сочетанного действия введения адреналина и метопролола на активность ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов и ферментов антиоксидантной защиты в крови

Показатель	Контроль n=20	Адреналин n=15	Метопролол n=15	Адреналин + метопролол n=15
AD мкмоль/мл в мин	532,60±26,20	1309,09±150,49*	1912,37±36,17*	2073,61±2,23**
AMPD мкмоль/мл в мин	419,83±54,68	558,29±50,35*	691,14±29,60*	760,65±23,85**
5'Н мкмоль/мл в мин	27,49±1,31	37,54±3,02*	48,99±0,57*	51,38±0,76**
Коэффициент А (5'Н/AMPD)	0,06±0,02	0,07±0,05	0,07±0,02	0,06±0,02
Коэффициент В (AD/ AMPD)	1,26±0,27	2,34±0,40*	2,76±0,02*	2,72±0,18
ГР мкмоль NADPH/мл в мин	3,54±0,58	3,54±0,36	4,47±0,55	2,95±0,29**
ГПО мкмоль окис. глутатион/ мл в мин	469,7±30,74	570,09±15,20*	253,80±18*	244,73±10,36**
Каталаза мкат/л в мин	81,62±4,54	80±2,63	59,91±5,29*	51,69±4,96**
МДА нмоль/л	0,73±0,11	0,63±0,05	0,39±0,05*	0,27±0,02**
ДК уд. един./мл	1,18±0,23	1,60±0,13*	2,06±0,20*	1,42±0,11

Примечание. Здесь и в таблицах 2 и 3 \*- p<0,05 в сравнении с контролем; \*\* - p<0,05 в сравнении с адреналином.

Таблица 2. Влияние сочетанного действия введения адреналина и метопролола на активность ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов и ферментов антиоксидантной защиты в сердце

Показатель	Контроль n=20	Адреналин n=15	Метопролол n=15	Адреналин + метопролол n=15
AD мкмоль/мг в мин	0,19±0,01	0,26±0,02*	0,41±0,01*	0,45±0,01**
AMPD мкмоль/мг в мин	0,09±0,01	0,13±0,01*	0,19±0,01*	0,21±0,01**
5'Н мкмоль/мг в мин	0,02±0,001	0,01±0,001*	0,01±0,001*	0,02±0,001**
AD+AMPD/5'Н	14,0±0,15	39,02±0,21*	60,00±0,01*	33,0±0,02**
ГР мкмоль NADPH /г в мин	32,13±1,78	35,31±1,39	23,49±1,75*	20,06±2,31**
ГПО мкмоль окис. глутатион/ г в мин	2,69±0,30	3,12±0,21	1,48±0,15*	1,23±0,04**
Каталаза мкат/г в мин	69,85±7,28	81,58±3,08*	63,06±8,11	53,76±5,77**
МДА нмоль/г	0,04±0,001	0,05±0,01*	0,01±0,001*	0,01±0,001**
ДК уд.един./г	0,02±0,001	0,02±0,001	0,01±0,001*	0,01±0,001**

Однонаправленность изменений уровня активности AMPD, AD и 5'Н при введении адреналина и метопролола в крови, может быть связана, в какой-то степени, с выведением внутриклеточных функциональных белков из клеток в плазму крови. Однако, как показали дальнейшие исследования, аналогичная направленность изменений уровня активности AMPD, AD и 5'Н и при введении адреналина и метопролола имеет место и в сердце, и в печени.

Сочетанное введение метопролола и адреналина (табл. 1) приводит к увеличению в крови уровня активности ферментов метаболизма пуринов AD, AMPD, и 5'Н, при этом снижается количество МДА и адекватно этому происходит снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (ГР, ГПО, каталазы), что свидетельствует о снижении метопрололом процессов пероксидации, вызванной адреналином.

В сердце (табл. 2) введение адреналина сопровождается активацией AD, AMPD, каталазы, снижением активности 5'Н, увеличением уровня МДА и соотношения активностей ферментов AD+AMPD/5'Н в сторону усиления дезаминирования аденозина и АМР.

Известно, что в ксантиноксидазной реакции катаболизма аденозина и АМР до мочевой кислоты, появляются токсичные формы кислорода, которые способствует процессу ПОЛ. Это, вероятно, и приводит к активации каталазы, наблюдаемой в сердце при введении адреналина.

В отличие от адреналина, введение метопролола интактным животным приводит к снижению в сердце уровня МДА и ДК, а также к снижению активности ГР и ГПО. За счёт более выраженной активации AD и AMPD, чем при введении адреналина и снижения активности 5'Н, метопролол более чем в 3 раза увеличивает соотношение активности ферментов AD+AMPD/5'Н в сторону усиления процессов дезаминирования аденозина и АМР с образованием инозина и ИМР.

В то же время, сочетанное введение животным метопролола и адреналина приводило в сердце к активации AD, AMPD и 5'Н (табл. 2), к снижению количества МДА и ДК и активности ГР, ГПО и каталазы. При этом снижение соотношения активностей ферментов AD+AMPD/5'Н направлено в сторону поддержания необходимого уровня аденозина, оказывающего вазодилаторный

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СОЧЕТАННОГО ВВЕДЕНИЯ МЕТОПРОЛОЛА И АДРЕНАЛИНА

и другие эффекты на кардиомиоциты и гладкую мускулатуру сосудов.

При введении адреналина животным в печени (табл. 3) отмечено увеличение уровня МДА и ДК, активности каталазы и ферментов метаболизма пуринов AD, AMPD и 5'Н. Эти данные свидетельствуют о том, что и в печени животных при введении адреналина происходят сдвиги, приближенные к состоянию окислительного стресса.

При введении метопролола животным в печени отмечено повышение активности AD и AMPD, увеличение соотношения активности ферментов AD+AMPD/5'Н, снижение уровня МДА и ДК, а также снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (каталазы и ГПО). Введение метопролола животным на фоне адреналина (табл. 3) ослабляло в печени выраженность окислительного стресса, вызванного введением адреналина, о чём свидетельствует снижение уровня МДА и ДК и адекватное этому снижению активности ГПО и каталазы. При этом имеет место некоторое увеличение активности AD, AMPD и соотношение активности ферментов AD+AMPD/5'Н в сторону преобладания катаболизма аденозина.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Введение адреналина в дозе 4 мг/кг за 60 мин до исследования сопровождается в крови повышением уровня ДК, активацией AMPD, AD, 5'Н и ГПО и увеличением соотношения AD/AMPD.

Блокатор бета-адренорецепторов метопролол вызывает более сильное увеличение активности AMPD, AD, 5'Н и количества ДК в крови. Но, в отличие от адреналина, введение метопролола снижает уровень МДА, как интегрального показателя процессов свободнорадикального окисления и адекватно этому снижает активность ГПО и каталазы.

Введение метопролола животным на фоне адреналина приводит к повышению активности AD, AMPD и 5'Н, к снижению активности ферментов антиоксидантной системы (ГР, ГПО, каталазы) и к снижению уровня МДА в крови, что свидетельствует о том, что  $\beta_1$ -адреноблокада

метопрололом, на фоне введения адреналина, уменьшает процесс перекисидации.

В сердце введение адреналина сопровождается активацией AD, AMPD, каталазы, увеличением уровня МДА, снижением активности 5'Н и увеличением соотношения активностей ферментов AD+AMPD/5'Н в сторону усиления дезаминирования аденозина и AMP. Поскольку окислительный стресс есть состояние дисбаланса между наличием в биологической системе оксидантов и антиоксидантов в сторону преобладания оксидантов, можно считать, что введение адреналина животным вызывает в сердце состояние, близкое к окислительному стрессу.

В отличие от адреналина, введение метопролола интактным животным приводит к снижению в сердце уровня МДА и ДК, а также к снижению активности ГР и ГПО. За счёт более выраженной активации AD и AMPD, чем при введении адреналина и снижения активности 5'Н, метопролол более чем в 3 раза увеличивает соотношение активности ферментов AD+AMPD/5'Н в сторону преобладания процессов дезаминирования аденозина и AMP. Этот механизм, по-видимому, играет определённую роль в предотвращении метопрололом проаритмогенного эффекта высоких доз аденозина.

Метопролол в сердце, на фоне введения адреналина, вызывает активацию AD, AMPD и 5'Н, снижение количества МДА и ДК и адекватно этому снижается активность ГР, ГПО и каталазы. При этом снижение соотношения активностей ферментов AD+AMPD/5'Н направлено в сторону поддержания необходимого уровня аденозина, который, как известно, оказывает антиаритмический, вазодилататорный и другие эффекты на кардиомиоциты и гладкую мускулатуру сосудов.

Таким образом, можно считать, что блокада метопрололом  $\beta_1$ -адренорецепторов при гиперadreналинемии позволяет снизить процессы перекисидации в сердце.

В печени введение адреналина животным вызывает увеличение уровня МДА и ДК, активацию каталазы и ферментов метаболизма пуринов AD, AMPD и 5'Н. Эти данные свидетельствуют о том, что и в печени животных, как и в сердце, при введении

Таблица 3. Влияние сочетанного действия введения адреналина и метопролола на активность ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов и ферментов антиоксидантной защиты в печени

Показатель	Контроль n=20	Адреналин n=15	Метопролол n=15	Адреналин + метопролол n=15
AD мкмоль/мг в мин	0,29±0,21	0,40±0,02*	0,51±0,001*	0,50±0,001**
ADPD мкмоль/мг в мин	0,20±0,01	0,27±0,01*	0,32±0,001*	0,31±0,001**
5'Н мкмоль/мг в мин	0,04±0,001	0,05±0,001*	0,05±0,001*	0,05±0,001
AD+AMPD/5'Н	12,25±0,38	13,4±0,5	16,6±0,01*	16,2±0,001**
ГР мкмоль NADPH /г в мин	24,69±2,16	22,01±1,01	21,91±1,39	19,85±2,28
ГПО мкмоль окис. глутатион/ г в мин	2,86±0,37	3,37±0,26	1,24±0,06*	1,25±0,04**
Каталаза мкат/г в мин	60,57±4,58	81,61±4,68*	51,73±2,34*	50,23±5,09**
МДА нмоль/г	0,04±0,001	0,05±0,01*	0,01±0,001*	0,01±0,001**
ДК уд.един./г	0,02±0,001	0,03±0,001*	0,01±0,001*	0,02±0,001**

адреналина происходят сдвиги, приближенные к состоянию окислительного стресса.

Метопролол в печени интактных животных уменьшает процесс пероксидации (снижение уровня МДА и ДК) и снижает активность ферментов антиоксидантной защиты (каталазы и ГПО), повышает активность AD и AMPD.

На фоне введения адреналина, метопролол, уменьшая количество МДА и ДК, снижает в печени окислительную стрессорную реакцию, вызванную адреналином и, адекватно этому, снижает активность ГПО и каталазы. При этом имеет место некоторое увеличение активности AD, AMPD и соотношения активности ферментов AD+AMPD/5'N в сторону катаболизма аденозина.

Таким образом, полученные данные вскрывают некоторые особенности метаболических эффектов  $\beta_1$ -адреноблокатора метопролола на фоне введения адреналина животным. Метопролол ослабляет выраженность окислительной стрессорной реакции организма животных, вызванной введением адреналина. Для коррекции нарушений функции ферментов антиоксидантной защиты и метаболизма пуриновых нуклеотидов, наблюдаемых при гиперадреналинемии и при окислительном стрессе разного происхождения, по всей вероятности, можно использовать  $\beta_1$ -адреноблокатор метопролол.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Терешенко С.Н., Косицына И.В., Джагани Н.А. (2005) Кардиология, №4, 98-101.
2. Маколкин В.И., Ахмедова О.О., Бувальцев В.И. и др. (2003) Кардиология, №2, 40-43.
3. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С. (2009) Успехи современного естествознания, №7, 92-93.
4. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С. (2005) Биомед. химия, 51, 199-205.
5. Тапбергенов С.О., Тапбергенов А.Т. (2013) Международный журнал экспериментального образования, №3, 147-150.
6. Тапбергенов С.О., Советов Б.С., Тапбергенов А.Т. (2016) Биомед. химия, 62, 645-649. DOI: 10.18097/PBMC20166206645.
7. Власова С.Н., Шабунина Е.И., Переслегина И.А. (1990) Лабор. дело, №8, 19-22.
8. Тапбергенов С.О., Тапбергенова С.М. (1984) Лабор. дело, №2, 104-107.
9. Королюк М.А., Иванова Л.И. и др. (1988) Лабор. дело, №1, 16-19.
10. Uchiyama M., Mihara M. (1978) Anal. Biochem., 86, 271-278.
11. Гаврилов В.Б., Гаврилов А.Р., Хмара А.Ф. (1988) Лабор. дело, №2, 60-64.
12. Тарасов Н.И., Тепляков А.Т., Малахович Е.В., Степачева Т.А., Федосова Н.Н., Калюжнин В.В., Пушикова Е.Ю. (2002) Тер. архив. № 12, 12-15.

Поступила: 02. 10. 2016.  
Принята к печати: 23. 03. 2017.

## METABOLIC EFFECTS OF COMBINED INTRODUCTION OF ADRENALIN AND BLOCKER OF METHANOPROLOL BETA-ADRENOPHYLETTERS

S.O. Tapbergenov<sup>1</sup>, B.S. Sovetov<sup>1</sup>, A.T. Tapbergenov<sup>2</sup>, Elina Hahn<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Biochemistry and Chemical Disciplines, Semey State Medical University, 105 Abaya str., Semey, 071400 Kazakhstan; e-mail: salavat-tap@mail.ru

<sup>2</sup>Cardiosurgery Center, HELIOS Clinic, Siegburg, North Rhine-Westphalia, Germany

<sup>3</sup>Julius-Maximilian-University of Wurzburg, Medical Faculty, Wurzburg, Bavaria, Germany

The effect of combined administration of adrenaline (0.4 mg/kg, i.p.) and  $\beta_1$ -blocker metoprolol (25 mg/kg) on the activity of glutathione peroxidase (GPO), glutathione reductase (GR), catalase, adenosine deaminase (AD), AMP deaminase (AMPD), 5'-nucleotidase (5'N), on the level of malonic dialdehyde (MDA) and conjugated dienes (CD) was investigated. In blood adrenaline administration to animals caused an increase in the activity of AMPD, AD, 5'N and GPO, and the increase the level of CD in the blood increases. Metoprolol caused a more pronounced increase in the activity of blood AMPD, AD, 5'N and the amount of CD. In contrast to adrenaline, metoprolol decreased the MDA level of, and decreased the activity of GPO and catalase. Combined administration of metoprolol and adrenaline to animals was accompanied by an increase in the activity of AD, AMPD, 5'N, a decrease in the activity of GR, GPO, catalase, and a decrease in MDA in the blood. In the heart, adrenaline injection was accompanied by an increase in the MDA level, a decrease in 5'N activity and an increase in the ratio of the activities of the enzymes AD+AMPD/5'N. Metoprolol injection reduced MDA and CD levels and the activity of GR and GPO. The combined administration of metoprolol and adrenaline in the heart was accompanied by activation of AD, AMPD and 5'N, and a decrease in the amount of MDA and CD, and a decrease in the activity of GR, GPO, and catalase. In the liver adrenaline caused an increase in MDA and DC levels, activation of catalase, AD, AMPD, and 5'N. Metoprolol caused a decrease in MDA and CD levels and activity of catalase and GPO, an increase in the activity of AD and AMPD in the liver. Combined administration of adrenaline and metoprolol reduced manifestations of the heart and liver oxidative stress response as compared with administration of adrenaline alone.

**Key words:** metoprolol, adrenaline, glutathione reductase, glutathione peroxidase, adenosine deaminase, AMP-deaminase, 5'-nucleotidase