

ЗМІНИ ВМІСТУ ЖИРНИХ КИСЛОТ В МІОКАРДІ ТА ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (м. Київ)

Дана робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів», № держ. реєстрації 0111U 009417.

Вступ. Пошук нових методів профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (АГ) потребує подальшого визначення механізмів розвитку цієї патології. Відомо, що АГ супроводжується структурними і метаболічними змінами міокарда і коронарних судин [1,3,6,10,11]. Останні проявляються змінами в обміні ліпідів, глюкози, жирних кислот, тригліцеридів, активності ферментів окисного фосфорилування та ін. [4,20].

Для нормального функціонування біологічних мембран та організму в цілому важливим є не тільки вміст жирних кислот, серед яких розрізняють насичені (НЖК) та ненасичені (ННЖК), в тому числі полі ненасичені (ПНЖК) форми, а їх співвідношення. Зміну вмісту жирних кислот та їх похідних визначаються рівнем перекисного окиснення, синтезом проміжних медіаторів та енергообміном [7].

У попередніх дослідженнях встановлено, що найбільших змін в передсердних кардіоміоцитах щурів з АГ зазнають специфічні передсерді гранули, кількість яких різко зменшена, що свідчить про порушення процесів синтезу та секреції передсердного натрійуретичного пептиду. Периндоприл сприяє відновленню ультраструктурних показників, що характеризують міофібрили та мітохондрії, хоча повністю не запобігають розвитку їх змін [2].

Встановлення патологічних змін, що відбуваються при АГ та вплив антигіпертензивних засобів на органи мішені при даній патології має значне теоретичне значення. Отримані результати можуть бути контролем при оцінці ефективності дії фармакологічних препаратів при лікуванні АГ [5].

У зв'язку з цим, **метою дослідження** було проведення порівняльного аналізу змін у складі жирних кислот (ЖК) міокарда та плазми крові щурів з АГ з метою уточнення механізмів розвитку серцево-судинної недостатності при цій патології, та їх змін при фармакотерапії АГ інгібітором АПФ периндоприлом і β -адреноблокатором небівололом.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведено на 30 щурах з АГ лінії N1CAГ, в якості контролю визначали показники рівня ЖК у 10 нормотензивних щурів лінії WKY (Wistar-Kyoto) (середня

вага 225-240 г). Контроль артеріального тиску проводили за допомогою плетизмографу на хвостовій артерії щурів та реєстрували у міліметрах ртутного стовпчика (мм рт. ст.). Зміни жирнокислотного складу тканини міокарду і плазми крові оцінювали згідно 9 найбільш інформативних насичених (НЖК) (міристинова, пентадеканова, пальмітинова, маргарінова, стеаринова) та ненасичених (ННЖК) (олеїнова, лінолева, ліноленова, арахідонова) жирних кислот. Тканини міокарда експериментальних щурів гомогенізували у фізрозчині, подальшу підготовку біологічного матеріалу та газохроматографічний аналіз проводили за загальноприйнятою методикою [18].

Вміст ЖК в відцентрифусованій плазмі крові щурів вимірювали аналогічно. Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом отримання піків стандартних ЖК. Кількісно оцінювали ЖК ліпідів за методом нормування площин піків метильованих похідних ЖК і визначали їх склад у абсолютних і відсоткових величинах. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Отримані результати оцінювали на підставі статистичної обробки методом варіаційної статистики за допомогою спеціалізованої програми "STATISTICA". Вірогідність різниці між досліджуваними показниками оцінювали за t-критерієм Ст'юдента. Різницю між показниками вважали статистично вірогідною за $P \leq 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. У щурів з АГ артеріальний тиск склав $157 \pm 1,0$ мм рт. ст., що статистично перевищувало показник артеріального тиску у нормотензивних щурів лінії WKY на 50,9% (в контролі $104,4 \pm 5,5$ мм рт. ст.). Периндоприл і небіволол при введенні гіпертензивним щурам зменшує артеріальний тиск в середньому на 11,8% ($P < 0,05$), але достовірної різниці між дослідними групами не встановлено (**табл. 1**).

Проведений біохімічний аналіз показав перерозподіл ЖК в міокарді і плазмі крові щурів лінії N1CAГ. Прийнято вважати, що зменшення вмісту всіх ЖК є ознакою високого рівня перекисного окиснення в клітинах, проте встановлені в проведеному

Таблиця 1

Зміни артеріального тиску у гіпертензивних щурів при застосуванні антигіпертензивних препаратів

Група та препарат	Артеріальний тиск, 1 доба	Артеріальний тиск, 64 доба
Контроль WKY	104 ± 2,0	103 ± 2,0
Контроль АГ	157 ± 1,0*	156 ± 1,0*
АГ+Периндорил	155 ± 2,0*	138 ± 4,0*, **
АГ+Небіволол	154 ± 2,0*	137 ± 5,0*, **

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з контролем (P < 0,05); ** – статистично достовірна різниця порівняно з щурами АГ (P < 0,05).

дослідженні зміни збільшення ННЖК і зменшення НЖК свідчить в першу чергу про метаболічні порушення в організмі при гіпертензії (табл. 2,3). Загальний рівень НЖК в міокарді достовірно зменшився на 22,3% (P < 0,05), серед яких пальмітинової кислоти – на 29,0% (табл. 2). Вміст ННЖК і ПНЖК збільшився на 11,7% і 17,5%. Серед ПНЖК рівень арахідонової кислоти достовірно збільшився на 30,6% (P < 0,05).

Одночасно з цим обмін ЖК в плазмі крові щурів з АГ був більш вираженим (табл. 3). Так, рівень пентадеканової і маргаринової кислот був меншим на 14,1%, пальмітинової на 35,2% (загальний вміст НЖК на 30,8%) (P < 0,05), а рівень арахідонової кислоти більшим в середньому на 35,9% (загальний вміст більше ННЖК на 17,5%, ПНЖК на 26,1%) (P < 0,05).

Зниження вмісту насичених жирних кислот в клітинах міокарда може бути посилене їх використання для процесів окислення в мітохондріях, тому що вони є основним джерелом АТФ. Зокрема пальмітинова кислота є джерелом НАДН і АТФ в реакціях β-окиснення ЖК і основним попередником синтезу інших довголанцюгових ЖК [17]. Зменшення рівня цієї кислоти може привести до суттєвих розладів в енергетичному обміні кардіоміоцитів, що асоційовано із апоптозом [16]. Одночасно арахідонова кислота є джерелом синтезу простагландинів, які підтримують роботу м'язової тканини, регулюють просвіт кровоносних судин, стимулюють ангиогенез і моделюють запальні реакції. Підвищений вміст ПНЖК може обумовлювати зниження плинності мембран, зміни її рецепторної і транспортної функції, що лежить в основі гормональних розладів, порушень серцево-судинної системи, інфаркту міокарда і порушення мозкового кровообігу [19,22]. Отримані дані перерозподілу обміну ЖК у щурів з АГ мають важливе значення для дослідження патогенезу артеріальної.

Аналіз загального вмісту ЖК при застосуванні антигіпертензивних препаратів свідчить про часткову нормалізацію їх рівня, проте вплив досліджуваних лікарських засобів не був еквівалентним. При введенні щурам периндоприлу в міокарді встановлено відновлення сумарного рівня насичених і ненасичених ЖК (табл. 2), проте зменшення рівня лінолевої кислоти прогресувало на 23,5%, а вміст олеїнової навіть збільшився в 2 рази порівняно до щурів з АГ і в 1,8 разів до щурів лінії WKY (P < 0,05). На відміну від цього введення небівололу не лише відновило, але і викликало надлишковий перерозподіл ЖК. Порівняно із контролем вміст пальмітинової, стеаринової і олеїнової кислоти був більшим відповідно на 24,8%, 26,7% і 132,5%, а лінолевої і арахідонової – зменшився на 20,2% і 37,1% (P < 0,05).

Суттєвий перерозподіл обміну ЖК при застосуванні антигіпертензивних препаратів встановлено і в плазмі крові: рівень НЖК при введенні периндоприлу і небівололу збільшився відповідно на 30,6% і 33,8% (P < 0,05); рівень ННЖК зменшився на 10,2% і 11,3% (P < 0,05); вміст ПНЖК зменшився на 16,4% і 16,7% (P < 0,05) і наближались до рівня контрольних показників (табл. 3). Проте слід зазначити, що після введення небівололу рівень лінолевої, пентадеканової і маргаринової ЖК зменшився порівняно до щурів з АГ на 5,4%, 16,6% і 33,2%, а до контрольних значень на 16,3%, 33,3% і 42,8% (P < 0,05), тобто відмічено прогресування дефіциту даної кислоти в плазмі крові. Одночасно з цим рівень пальмітинової і арахідонової кислоти відповідав контрольним показникам.

Відновлення концентрації пальмітинової кислоти і збільшення її рівня при введенні небівололу в міокарді може бути пов'язано з активацією метаболічних ланцюгів енергетичного обміну та синтезу ліпідів. Зменшення концентрації арахідонової кислоти

Таблиця 2

Вміст жирних кислот в міокарді гіпертензивних щурів при застосуванні антигіпертензивних препаратів

Назва ЖК	Міокард			
	К	АГ	Периндоприл	Небіволол
Міристинова 14:0	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	2,0 ± 0,1	1,6 ± 0,3
Пентадеканова 15:0	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,2 ± 0,05
Пальмітинова 16:0	19,3 ± 1,0	13,7 ± 1,0*	17,4 ± 1,3**	24,1 ± 1,6*, **
Маргарінова 17:0	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1
Стеаринова 18:0	12,7 ± 1,0	10,9 ± 1,0	11,7 ± 1,0	16,1 ± 1,0*, **
Олеїнова 18:1	8,3 ± 0,5	7,7 ± 0,8	15,7 ± 1,3*, **	19,3 ± 1,0*, **
Лінолева 18:2	18,8 ± 1,3	17,4 ± 1,0	13,3 ± 1,3*, **	15,0 ± 0,9*, **
Ліноленова 18:3	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,4 ± 0,1
Арахідонова 20:4	36,6 ± 1,3	47,8 ± 1,6*	37,9 ± 1,3**	23,0 ± 1,5*, **
Сума НЖК	34,4 ± 2,0	26,7 ± 1,8*	32,4 ± 1,8**	42,3 ± 1,8*, **
Сума ННЖК	65,6 ± 2,0	73,3 ± 1,8*	67,6 ± 1,8**	57,7 ± 1,8*, **
Сума ПНЖК	55,8 ± 1,8	65,6 ± 1,5*	51,9 ± 1,6**	38,4 ± 1,6*, **

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з контролем (P < 0,05); ** – статистично достовірна різниця порівняно з щурами АГ (P < 0,05).

Таблиця 3

Вміст жирних кислот в плазмі крові гіпертензивних щурів при застосуванні антигіпертензивних препаратів

Назва ЖК	Плазма крові			
	К	АГ	Периндоприл	Небіволол
Міристинова 14:0	1,8±0,1	1,3±0,1*	1,1±0,1*	1,3±0,1*
Пентадеканова 15:0	0,7±0,05	0,6±0,05*	0,5±0,05**	0,4±0,05*
Пальмітинова 16:0	25,8±1,5	16,7±1,0*	22,7±1,3**	23,9±1,5**
Маргарінова 17:0	0,7±0,05	0,6±0,05*	0,5±0,05	0,4±0,05*,**
Стеаринова 18:0	7,6±0,8	5,9±0,6	8,0±0,8	7,6±0,8
Олеїнова 18:1	10,2±1,0	8,2±0,71	11,0±1,0	10,6±1,0
Лінолева 18:2	10,4±1,0	9,2±0,9*	11,3±1,0**	8,7±1,0*
Ліноленова 18:3	0,7±0,1	0,8±0,1	0,7±0,1	0,7±0,1
Арахідонова 20:4	40,6±1,5	55,2±1,5*	42,5±1,3**	44,9±1,5**,**
Сума НЖК	36,3±1,8	25,1±1,8*	32,8±2,0**	33,6±1,6**
Сума ННЖК	63,7±1,8	74,9±1,8*	67,2±2,0**	66,4±1,6**
Сума ПНЖК	51,7±1,6	65,2±1,5*	54,5±1,8**	54,3±1,58**

Примітка:* – статистично достовірна різниця порівняно з контролем (P<0,05); ** – статистично достовірна різниця порівняно зі щурами з АГ (P<0,05).

також можна розглядати в якості маркера відновних процесів, оскільки за даними інших досліджень небіволол зменшує переокиснення ліпідів [8, 12, 14, 15], зокрема встановлено зменшення вмісту в нирках 15-F2 α-ізопростану, що утворюється при неферментативному окисненні арахідонової кислоти, опосередковано здійснюючи кардіо- і нефропротекторну дію [21].

Важливо зазначити, що в більшості досліджень роль β-адреноблокаторів розглядається лише з точки зору гіпотензивної дії, опосередковано через синтез в ендотелії оксиду азоту (NO) [9]. Однак останнім часом зростає кількість робіт, які вказують на дію β-адреноблокаторів в якості регуляторів окисних процесів в кардіоміоцитах. Так, небіволол пригнічує переокиснення ліпідів, зокрема зменшує утворення токсичного метаболіту 8-ізопростану

в міокарді гіпертензивних щурів, модуючи кардіопротекторну дію [13,23,24].

Однак в проведеному дослідженні виражений позитивний фармакологічний вплив на обмін ЖК периндоприлу і небівололу встановлено в плазмі крові щурів з АГ, а в міокарді лише при використанні периндоприлу. Це має важливе значення для аналізу механізмів дії антигіпертензивних засобів, особливо для комбінованої фармакотерапії на ранніх стадіях серцевої недостатності із збереженою фракцією викиду, для яких оптимальне управління артеріального тиску ще не визначене.

Висновки.

1. На загальний вміст жирних кислот у плазмі крові гіпертензивних щурів найбільші зміни здійснюють арахідонова, пальмітинова, лінолева, пентадеканова і маргарінова кислот. В міокарді відмічається збільшення загального рівня ННЖК.

2. Периндоприл нормалізує вміст ЖК в плазмі крові і міокарді гіпертензивних щурів, окрім лінолевої та олеїнової кислот.

3. Небіволол відновлює вміст ЖК в плазмі крові, але спричиняє перерозподіл в міокарді. Вміст пальмітинової, стеаринової і олеїнової кислоти в порівнянні із контролем був більшим, а лінолевої і арахідонової – зменшився, що свідчить про менш виражений вплив β-адреноблокатора на вміст ЖК, ніж інгібітора АПФ.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення змін ЖК при АГ зможе більш детально з'ясувати механізми ураження органів мішеней при даній патології. Отримані результати можуть бути використанні при оцінці ефективності застосування антигіпертензивних засобів.

Література

1. Довгань Р. С. Морфофункціональні особливості ультраструктури міокарда серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань Л. О. Стеченко, М. І. Загородний, І. С. Чекман // Вісн. морфології. – 2007. – № 13(2). – С. 255–260.
2. Довгань Р. С. Вплив периндоприлу на ультраструктуру передсердих кардіоміоцитів серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань, І. С. Чекман, С. М. Чухрай, В. В. Ткаченко // Фармацевтичний журнал. – 2014. – № 1. – С. 62–67.
3. Загородний М. І. Зміни жирнокислотного спектру ліпідів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / М. І. Загородний, Т. С. Брюзгіна, А. С. Свінцицький // Серце і судини. – 2008. – № 3. (23) – С. 80 – 83.
4. Козырева Т. В. Изменение состава липопротеидов крови под влиянием холодового воздействия у нормотензивных и гипертензивных крыс / Т. В. Козырева, С. В. Лошакина, Ф. В. Тузиков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. Москва. Медицина. – 2006. – № 1. – С. 20–22.
5. Пат. 75395 Україна ПМК⁷ G 01 N33/68 Спосіб оцінки ефективності використання антигіпертензивних препаратів при артеріальній гіпертензії / Довгань Р. С., Горчакова Н. О. ; Брюзгіна Т. С. заявл. 12.06.2012; опубл. 26.11.2012, Бюл. № 22.
6. Штерлин М. Д. Стереоморфологическое исследование органов – мишеней у крыс с наследственной артериальной гипертензией в разные периоды постнатального онтогенеза при изменении условий вскармливания / М. Д. Штерлин, И. И. Бузуева, И. М. Коростаевская // Морфология. – 2005. – Т. 128, № 4. – С. 85–89.
7. Bernardi P. Mitochondrial energy dissipation by fatty acids. Mechanisms and implications for cell death / P. Bernardi, D. Penzo, L. Wojtczak // VitamHorm. – 2002. – Vol. 65. – P. 97 – 126.

8. Bak J. F. Effects of perindopril on insulin sensitivity and plasma lipid profile in hypertensive non – insulin – dependent diabetic patients / J. F. Bak, L. U. Gerdes, N. S. Swensen, O. Pedersen // *Am. J. Med.* – 1992. – Vol. 92(4). – P. 69S–72.
9. Bayar E. The Effect of Different β – Blockers on Vascular Graft Nitric Oxide Levels: Comparison of Nebivolol Versus Metoprolol / E. Bayar, G. Ilhan, C. Furat [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 47(2). – P. 204–208.
10. Ghosh M. Role of oxidative stress and nitric oxide in regulation of spontaneous tone in aorta of DOCA – salt hypertensive rats / M. Ghosh, H. D. Wang, JR. McNeill // *Br. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 141. – P. 562–573.
11. Gluais P. Acetylcholine – induced endothelium – dependent contractions in the SHR aorta: the Janus face of prostacyclin / P. Gluais, M. Lonchamp, J. Morrow // *Br. J. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 146. – P. 834–845.
12. Kornatowski T. The influence of perindopril on lipid peroxidation and the oxidase activity of ceruloplasmin in the blood of old age patients with primary hypertension / T. Kornatowski, K. Kedziora – Kornatowska, H. Pawluk [et al.] // *Borgis – New Medicine.* – 2003. – Vol. 4. – P. 121–124.
13. Khan M. U. Nebivolol: a multifaceted antioxidant and cardioprotectant in hypertensive heart disease / M. U. Khan, W. Zhao, T. Zhao [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 62(5). – P. 445–451.
14. Lin J. The effect of amlodipine, nifedipine and perindopril on insulin sensitivity and blood lipid of patients with essential hypertension / J. Lin, D. Chen, K. Wu // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 1998. – Vol. 78(3). – P. 200–202.
15. Middeke M. Effects of perindopril on serum lipids in hypertensive patients with hyperlipidemia / M. Middeke, W. Krone // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 23(4). – P. 629–631.
16. Maedler K. Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on beta-cell turnover and function / K. Maedler, G. A. Spinas, D. Dyntar [et al.] // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50(1). – P. 69–76.
17. Martins A. R. Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: importance of the mitochondrial function / A. R. Martins, R. T. Nachbar, R. Gorjao [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2012. – Vol. 11. – P. 30.
18. Ordway R. W. Direct regulation of ion channels by fatty acids / R. W. Ordway, J. J. Singer, J. V. Jr. Walsh // *Trends Neurosci.* – 1991. – Vol. 14. – P. 96–100.
19. Oh Y. T. Regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis by circulating free Fatty acids in male wistar rats: role of individual free Fatty acids / Y. T. Oh, J. Kim, I. Kang [et al.] // *Endocrinology.* – 2014. – Vol. 155(3). – P. 923–931.
20. Perona J. S. Triacylglycerol molecular species are depleted to different extents in the myocardium of spontaneously hypertensive rats fed two oleic acid – rich – oils / J. S. Perona, V. Ruiz –Gutierrez // *American Journal of Hypertension.* – 2005. – Vol. 8, № 1. – P. 72–80.
21. Renke M. Isoprostanes – important marker of the oxidative stress estimation in patients with chronic kidney disease / M. Renke, N. Knap, L. Tylicki [et al.] // *Pol. Merkur Lekarski.* – 2013. – Vol. 34(199). – P. 14–17.
22. Rasmussen B. M. Effects of dietary saturated, monounsaturated, and n-3 fatty acids on blood pressure in healthy subjects / B. M. Rasmussen, B. Vessby, M. Uusitupa [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 83(2). – P. 221–226.
23. Rakhmatullaeva M. D. P – 326: Effects of nebivolol on lipid peroxidation and lipid's spectrum in patients with arterial hypertension / M. D. Rakhmatullaeva, N. I. Azimova // *Am. J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 16 (S1). – P. 154–157.
24. Serg M. Nebivolol and metoprolol: long – term effects on inflammation and oxidative stress in essential hypertension / M. Serg, P. Kampus, J. Kals [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2012. – Vol. 72(5). – P. 427–432.

УДК 616. 12-008. 331. 1

ЗМІНИ ВМІСТУ ЖИРНИХ КИСЛОТ В МІОКАРДІ ТА ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ

Довгань Р. С.

Резюме. Проведений аналіз змін рівня жирних кислот в плазмі крові та міокарді нормотензивних щурів та щурів із артеріальною гіпертензією. У щурів із артеріальною гіпертензією встановлено збільшення ненасичених і зменшення насичених жирних кислот в міокарді на 11,7% і 22,3%; в плазмі крові встановлені зміни були на рівні 17,5%, 26,1% і 30,8% відповідно. Найбільші зміни в плазмі крові відмічено відносно арахідонової, пальмітинової, лінолевої, пентадеканової і маргаринової кислот. В міокарді загальний рівень ненасичених жирних кислот збільшився на 11,7%, поліненасичених на 17,5%, а насичених кислоти зменшився на 22,3% і корелюють із високим артеріальним тиском ($157 \pm 1,0$ мм рт. ст., проти $104,4 \pm 5,5$ мм рт. ст. в контролі).

Інгібітор АПФ периндоприл і β -адреноблокатор небіволл впливають на обмін жирних кислот в міокарді і плазмі крові гіпертензивних щурів. Периндоприл відновлює обмін жирних кислот в плазмі крові і міокарді, але не корегує прогресування змін лінолевої і олеїнової кислот (зменшення на 23,5% і збільшення в 2 рази). Небіволл нормалізує вміст жирних кислот в плазмі крові, але спричинює надлишковий перерозподіл в міокарді. Вміст пальмітинової, стеаринової і олеїнової кислоти в порівнянні із контролем збільшився відповідно на 24,8%, 26,7% і 132,5%, а лінолевої і арахідонової зменшився на 20,2% і 37,1%, що свідчить про менш виражений вплив β -адреноблокатора на обмін жирних кислот, ніж інгібітор АПФ.

Ключові слова: щурі, артеріальна гіпертензія, жирні кислоти, периндоприл, небіволл.

УДК 616. 12-008. 331. 1

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В СЕРДЦЕ КРЫС С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

Довгань Р. С.

Резюме. Проведен анализ изменений уровня жирных кислот в плазме крови и миокарде нормотензивных крыс и крыс с артериальной гипертензией. У крыс с артериальной гипертензией установлено

увеличение уровня ненасыщенных и уменьшение насыщенных жирных кислот на 11,7% и 22,3%; в плазме крови установлены изменения были на уровне 17,5%, 26,1% и 30,8% соответственно. Наибольшие изменения отмечены относительно арахидоновой, пальмитиновой, линолевой, пентадекановой и маргариновой кислот. В миокарде общий уровень ненасыщенных жирных кислот увеличился на 11,7%, полиненасыщенных на 17,5%, а насыщенных кислоты уменьшился на 22,3% и коррелируют с высоким артериальным давлением ($157 \pm 1,0$ мм рт. ст. к $104,4 \pm 5,5$ мм рт. ст. в контроле).

Ингибитор АПФ периндоприл и β -адреноблокатор небиволол в разной степени влияют на обмен жирных кислот в миокарде и плазме крови гипертензивных крыс. Периндоприл восстанавливает обмен жирных кислот в плазме крови и миокарде, но не корректирует прогрессирование изменений линолевой и олеиновой кислот (уменьшение на 23,5% и увеличение в 2 раза). Небиволол нормализует пул жирных кислот в плазме крови, но вызывает избыточное перераспределение в миокарде. Содержание пальмитиновой, стеариновой и олеиновой кислоты по сравнению с контролем увеличился соответственно на 24,8%, 26,7% и 132,5%, а линолевой и арахидоновой был снижен на 20,2% и 37,1%, что свидетельствует о менее выраженном влиянии β -адреноблокаторов на обмен жирных кислот, чем ингибитор АПФ. Полученные результаты могут быть использованы как теоретическая основа для поиска комбинированного применения гипотензивных препаратов для восстановления метаболических расстройств при гипертензии и сердечной недостаточности.

Ключевые слова: крысы, артериальная гипертензия, жирные кислоты, периндоприл, небиволол.

UDC 616.12-008.331.1

Changes in the Content of Fatty Acids in Rat Heart with Arterial Hypertension and Against Pharmacocorrection

Dovgan R. S.

Abstract. Introduction. Arterial hypertension (AH) is one of the most common diseases in the world. Complications accompanying AH relate not only to heart as the primary target organ for AH, but also other vital organs such as kidneys and liver. One of markers for lesion expression in AH and efficiency of antihypertensive drugs in this pathology include fatty acid content in target organs and blood plasma. Studying the ratio of saturated fatty acids (SFA) and unsaturated fatty acids (USFA) in blood plasma is interesting in terms of their availability in clinical examinations of patients. The objective of this study was to carry out a comparative analysis of changes in ratios of saturated and unsaturated fatty acids in the heart, liver and blood plasma of WKY line rats and ISIAH line rats with spontaneous arterial hypertension to serve as a control for assessing efficiency of pharmacological preparations. The aim of the study was to conduct a comparative analysis of changes in fatty acid (FA) in heart and blood plasma in NISAH rat to clarify the mechanisms of cardiovascular disease and hypertension, and pharmacocorrection of hypertension with ACE inhibitor perindopril and β -blocker nebivolol.

Study materials and methods. The study was conducted on 40 rats with hypertension (ISIAH rats) and normotensive rats (WKY rats). Blood pressure was carried out using a plethysmograph on the tail artery of rats and recorded in millimeters of mercury (mmHg). Fatty-acid content of lipids in the heart, kidneys, liver and blood plasma of experimental rats was analyzed by using gas-liquid chromatography. 9 most informative fatty acids (FA) were identified: C 14:0 myristic acid, C 15:0 pentadecanoic acid, C 16:0 palmitic acid, C 17:0 margaric acid, C 18:0 stearic acid, C 18:1 oleic acid, C 18:2 linoleic acid, C 18:3 linolenic acid, C 20:4 arachidonic acid. The results were processed by variation statistics method with the use of Student t-test and correlation analysis.

Study results and discussion. In rat blood plasma and heart were studied changes of fatty acids level normotensive and hypertensive rats. In hypertensive rats we founded increase unsaturated and decrease saturated fatty acids by 11.7% and 22.3%; in blood plasma changes were set by 17.5%, 26.1% and 30.8%, respectively. The greatest changes observed with respect to arachidonic, palmitic, linoleic, margarine and pentadecanoic acids. The myocardium level of unsaturated fatty acids increased by 11.7%, polyunsaturated by 17.5%, and saturated acids decreased by 22.3% and correlated with high blood pressure. Nebivolol statistically significantly had lowered blood pressure in rats with ISIAH till $137 \pm 5,0$ mm, compared with untreated animals $157 \pm 5,0$ mm, but did not reach control values 104 ± 1.8 mm. Perindopril administration has decreased the arterial blood pressure to 138 ± 4.0 mm Hg vs 155.5 ± 2.0 mm

ACE inhibitor perindopril and β -blocker nebivolol in varying degrees effect on metabolism of fatty acids in plasma and myocardium of hypertensive rats. Perindopril exchange restores fatty acids in plasma and myocardium, but adjusts the progression of changes linoleic and oleic acid (a decrease of 23.5% and an increase of 2 times). Nebivolol normalizes pool of fatty acids in plasma, but results in excessive redistribution of fatty acids in the myocardium. The level of palmitic, stearic and oleic acid compared to control increased respectively by 24.8%, 26.7% and 132.5%, and linoleic and arachidonic acids decreased by 20.2% and 37.1%, indicating a less pronounced effect of β -blockers on metabolism of fatty acids than the ACE inhibitor. These results can be used as a theoretical basis in search of the combined use of antihypertensive drugs to restore metabolic disorders, hypertension and heart failure.

Key words: rats, hypertension, fatty acids, perindopril, nebivolol.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 8. 05. 2014 р.