

ВПЛИВ ІРБЕСАРТАНУ, АНГІОЛІНУ ТА ЇХ СПОЛУЧЕННЯ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЛІПІДІВ ПЛАЗМИ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

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

*Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя)

Дана робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів», № держ. реєстрації 0111U009417.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи, яку вважають пусковим фактором кардіоваскулярних, цереброваскулярних захворювань та смертності АГ, що призводить до значних ускладнень зі сторони різних органів та систем організму, а також обумовлює значні медичні, соціальні проблеми. Дані доказової медицини також показали, що адекватне лікування АГ, яке не зумовлює зниження артеріального тиску (АТ) до цільового рівня, суттєво підвищує ризики ускладнень [7, 14]. Блокатори рецепторів ангіотензину II запобігають активації ренін-ангіотензинової системи та розвитку патологічних змін у серцево-судинній системі та нирках [6, 9, 13]. Увагу клініцистів привертає ірбесартан, тому що крім вираженої антигіпертензивної активності він може не тільки стабілізувати, але викликати часткову зворотність кардіоренального синдрому [11, 12, 15].

За сучасним уявленням лікування АГ повинні приводити не тільки до зниження артеріального тиску, але й до попередження негативних змін в органах-мішенях, запобіганню розвитку ускладнень і зниженню смертності хворих [8]. Вирішити дану проблему можна тільки за допомогою метаболіто-тропних препаратів, які не впливають на антигіпертензивну ефективність, але сприяють відновленню метаболізму і структури міокарду. сполучають у собі високу антигіпертензивну ефективність, а також викликають мінімальну кількість побічних ефектів [4]. Такою комбінацією може бути сумісне застосування ірбесартану з ангіоліном, який відноситься до кардіопротекторів, відбудовує структуру ендотелія і перешкоджує звуженню судин і підвищенню артеріального тиску [1]. Доцільність введення ірбесартану разом з ангіоліном при артеріальній гіпертензії може бути з'ясована при визначенні їх впливу на жирнокислотний склад ліпідів [5].

Метою дослідження було вивчення змін жирнокислотного складу ліпідів плазми крові у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією до і після

застосування ірбесартану з ангіоліном методом газорідинної хроматографії.

Об'єкт і методи дослідження. Досліди проведено на 35 щурах лінії HSIAN з спонтанно генетично зумовленою артеріальною гіпертензією (з систолічним тиском 170–180 мм. рт. ст.) та контрольних нормотензивних щурах лінії WKY масою 180-210 г. 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).

Експеримент проводили на 5 групах тварин:

1 група – інтактні тварини.

2 група – гіпертензивні тварини (САГ).

3 група – лікування ангіоліном (30 мг/кг)

4 група – лікування ірбесартаном (50 мг/кг).

5 група – лікування ірбесартаном в комбінації з ангіоліном (50мг/кг+30 мг/кг).

Препарати вводили внутрішньошлунково протягом 3 місяців. Тварин декапітували під хлоридно-уретановим наркозом. Підготовку біологічного матеріалу і газохроматографічний аналіз жирнокислотного складу ліпідів плазми крові проводили за методикою [2]. Газохроматографічний аналіз спектру ЖК ліпідів здійснювали на газовому хроматографі серії «Цвет-500» (ЗАТ «Цвет», РФ) в ізотермічному режимі із полум'яно-іонізуючим детектором.

Кількісну оцінку спектру ЖК ліпідів проводили за методом нормування шляхом вимірювання площі піків метильованих похідних ЖК та визначення їх складу у відсотках (%).

У спектрі ЖК ліпідів визначали насичені (НЖК) С14:0 – міристинову, С15:0 – пентодеканову, С16:0 – пальмітинову, С17:0 – маргарінову, С18:0 – стеаринову та ненасичені (ННЖК) і поліненасичені (ПНЖК) С18:1 – олеїнову, С18:2 – лінолеву, С18:3 – ліноленову, С20:4 – арахідонову жирні кислоти.

Результати досліджень та їх обговорення. Як показано в таблиці, у щурів з САГ, в плазмі крові падає вміст насичених жирних кислот – пальмітинової, стеаринової та суми насичених жирних кислот. В той же час підвищується рівень поліненасиченої арахідонової кислоти, суми ненасичених і

Жирнокислотний склад ліпідів плазми крові у нормотензивних та щурів зі САГ за впливу ангіоліну, ірбесартану та ірбесартану з ангіоліном (n = 7)

Жирні кислоти	Контроль	САГ	САГ+ Ангіолін	САГ+ Ірбесартан	САГ+ Ірбесартан + Ангіолін
C _{14:0} міристинова	1,8±0,3	1,3±0,1	3,9±0,1**/*	3,0±0,3**/*	4,4±0,5**/*
C _{15:0} пентодеканова	2,2±0,1	2,1±0,5	1,7±0,3	1,3±0,3	2,3±0,3
C _{16:0} пальмітинова	25,8±1,5	16,7±1,0*	28,1±1,5**	22,4±1,6**	29,5±1,8**
C _{17:0} маргарінова	0,7±0,1	0,6±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1
C _{18:0} стеаринова	7,6±0,7	5,9±0,05*	8,1±0,5**	9,2±0,7	9,0±0,5**
C _{18:1} олеїнова	10,2±1,0	8,2±0,7	9,9±1,0	10,1±1,0	7,6±0,7
C _{18:2} лінолева	10,4±1,0	9,2±0,9	15,3±1,0	11,8±1,0	16,9±1,0
C _{18:3} ліноленова	0,7±0,1	0,8±0,1	0,6±0,1	0,5±0,1	0,3±0,3
C _{20:4} арахідонова	40,6±1,5	55,2±1,5*	31,9±1,5**/*	34,4±1,6**/*	29,9±1,5**/*
ΣНЖК	36,6±2,0	25,1±1,8*	42,3±2,0**	32,4±1,8	49,7±1,8
ΣННЖК	63,8±2,0	74,9±1,8*	57,7±2,0**	58,8±1,8	51,7±1,8
ΣПНЖК	51,7±1,6	65,2±1,5*	47,8±1,6**	48,7±1,5	44,1±1,6

Примітка: * – p < 0,05 при зрівнянні з контролем; ** – p < 0,05 порівняно з тваринами зі САГ.

поліненасичених жирних кислот, можливе внаслідок порушення структури фосfolіпідів. Відомо, що родинність бішару мембрани обумовлює легку і швидку міграцію окремих молекул ліпідів завдяки присутності ненасичених і, особливо, поліненасичених жирних кислот [16]. Ангіолін, який має антиоксидантні властивості [1], підвищує рівень насиченості жирних кислот (міристинової, пальмітинової, стеаринової), при цьому вміст міристинової кислоти перевищує показник інтактних тварин. Нормалізація вмісту арахідонової кислоти після введення ангіоліну свідчить про стабілізацію окисно-відновних та енергоутворюючих процесів. Запобігаючи зміні ненасичених жирних кислот, ангіолін поліпшує синтез ейкозаноїдів, сприяє нормалізації складу фосfolіпідів мембрани [3]. Ірбесартан, який пригнічує вільнорадикальне окиснення в органах тварин [10], може відновлювати жирнокислотний склад ліпідів плазми крові щурів. Дія ірбесартану щодо вищезазначених показників проявляється в меншому ступені: ірбесартан поступається дії ангіоліну щодо вмісту міристинової, пальмітинової, арахідонової кислот. Під впливом ірбесартану спостерігається лише тенденція до відновлення стеаринової кислоти. Додавання до ірбесартану ангіоліну при введенні щурам з САГ має значно більший ефект, ніж використання

ірбесартану окрему, а також перевищує дію ангіоліну стосовно показників жирнокислотного складу ліпідів. Ірбесартан, а також його сполучення з кардіоліном, мають регенераторний вплив на жирнокислотний вміст ліпідів (насичених, поліненасичених жирних кислот, суми насичених, ненасичених та поліненасичених жирних кислот) у щурів з САГ при тривалому введенні.

Таким чином, отримані результати показали, що ірбесартан нормалізує жирнокислотний склад, ліпідів плазми крові у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

Ірбесартан за умов сумісного застосування з ангіоліном відзначається покращенням відношенням

насичених і ненасичених ЖК за рахунок з нормалізації вмісту пальмітинової, лінолевої та арахідонової ЖК до контролю.

Висновки.

1. У щурів зі САГ в плазмі крові спостерігається понижений рівень пальмітинової та стеаринової кислоти, суми насичених жирних кислот, зростає вміст арахідонової кислоти, суми ненасичених та поліненасичених жирних кислот.

2. Ірбесартан при внутрішньокров'яному 3-х місячному введенні підвищує вміст міристинової, пальмітинової кислоти та вміст насичених жирних кислот, викликає тенденцію до підвищення стеаринової кислоти, знижує вміст арахідонової кислоти, суму ненасичених і поліненасичених жирних кислот порівняно з гіпертензивними щурами.

3. Ірбесартан за сумісного застосування з ангіоліном протягом 3-х місяців у щурів з САГ нормалізує жирнокислотний склад ліпідів в плазмі крові, перевищуючи дію ірбесартану та ангіоліну.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним вважається подальше дослідження впливу ірбесартану, ангіоліну та їх сполучення при внутрішньокров'яному 3-х місячному введенні на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та морфології міокарду щурів зі САГ.

Література

- Беленичев И. Ф. Фармакологическая коррекция нарушений в сопряженных системах NO-свободные тиолы при экспериментальном инфаркте миокарда с помощью метаболитотропного кардиопротектора «лизиний» / И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко, Н. В. Бухтиярова [и др.] // Экспериментальная физиология та біохімія. – 2012. – №2. – С. 7–11.
- Гичка Т. С. Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца / Т. С. Гичка, С. Брюзгина, Т. М. Врятник [и др.] // Укр. кардіол. журнал. – 1998. – №7-8. – С. 50–52.
- Еликова А. В. Липопероксидация и антиоксидантная защита при умеренной и напряженной мышечной деятельности / А. В. Еликова, П. И. Цапков // Патол. физиол. и эксперт. терапия. – 2011. – №3. – С. 43–46
- Загородний М. І. Вплив тіотриазоліну на систему вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / М. І. Загородний, В. А. Стежка, В. В. Москаленко // Науковий Вісник Національного медичного Університету ім. О. О. Богомольця. – 2010. – №2. – С. 21–28.

5. 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. – С. 80–83.
6. Іванов В. П. Блокатори рецепторів до ангіотензину II: аспекти клінічного застосування в терапевтичній практиці / В. П. Іванов // Укр. мед. часопис. – 2013. – №1 (93). – С. 97–101.
7. Корост Я. В. Особливості застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II в лікуванні серцево-судинної патології / Я. В. Корост, Л. С. Була, В. П. Супрунюк // Ліки України. – 2014. – №1 (177). – С. 19–23.
8. Пузиренко А. М. Вплив антигіпертензивних та метаболітотропних препаратів на жирнокислотний склад ліпідів кардіоміоцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / А. М. Пузиренко, І. С. Чекман, Т. С. Брюзгіна, Н. О. Горчакова // Укр. кардіол. журнал. – 2013. – Т. 185, №4. – С. 67–74.
9. Свіщенко Є. П. Блокатори рецепторів ангіотензину II у лікуванні артеріальної гіпертензії / Є. П. Свіщенко, Л. В. Безродна. – Донецьк: Видавець Заславський О. Ю., 2012. – 72 с.
10. Стежка В. А. Вплив ірбесартану на активність вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів у щурів з уродженою стрес-індукованою артеріальною гіпертензією / В. А. Стежка, О. О. Нагорна // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – №6(36). – С. 102–107
11. Фомин В. В. Блокаторы рецепторов ангиотензина II и управление кардиоренальным риском: позиции ирбесартана / В. В. Фомин // Медицинский совет. – 2013. – №9. – С. 34–38.
12. Borghi S. The role of irbesartan in the treatment of patients with hypertension: a comprehensive and practical review / S. Borghi, A. F. Cicero // High Blood Press. Cardiovasc. Prev. – 2012. – Vol. 19, №1. – P. 19–31.
13. Ginelli P. Treatment of diastolic dysfunction in hypertension / P. Ginelli, J. N. Bella // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2012. – Vol. 22, №8. – P. 613–618.
14. Hermida R. C. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation / R. C. Hermida, D. E. Ayala, J. R. Fernandez [et al.] // Chronobiol. Int. – 2013. – Vol. 30, №1-2. – P. 280–314.
15. Spinar J. All antagonists (candesartan and irbesartan) in the treatment of cardiovascular diseases / J. Spinar, J. Vntovec // Vnitř. Lek. – 2012. – Vol. 58, №10. – P. 755–760.
16. Sun K. New insight into sickle cell disease: a disease of hypoxia / K. Sun, Y. Xia // Curr. Opin. Hematol. – 2013. – Vol. 20, №3. – P. 215–221.

УДК 616. 12-008. 331. 1:616-092. 4]-085:615. 225. 2:615. 036. 6

ВПЛИВ ІРБЕСАРТАНУ, АНГІОЛІНУ ТА ЇХ СПОЛУЧЕННЯ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЛІПІДІВ ПЛАЗМИ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Нагорна О. О., Чекман І. С., Горчакова Н. О., Беленічев І. Ф., Брюзгіна Т. С.

Резюме. Досліди проведено на 35 щурах лінії HSIAN з спонтанно генетично зумовленою артеріальною гіпертензією (з систолічним тиском 170–180 мм. рт. ст.) та контрольних нормотензивних щурах лінії WKY масою 180-210 г. Препарати (ангіолін – 30 мг/кг, ірбесартан – 50 мг/кг та їх сполучення) вводили внутрішньошлунково протягом 3 місяців. Дослідження жирнокислотного складу ліпідів плазми крові щурів здійснювали за допомогою газохроматографічного аналізу. У щурів зі САГ в плазмі крові спостерігається понижений рівень пальмітинової та стеаринової кислоти, суми насичених жирних кислот, зростає вміст арахідонової кислоти, суми ненасичених та поліненасичених жирних кислот. Ірбесартан при внутрішлунковому 3-х місячному введенні підвищує вміст міристинової, пальмітинової кислоти та вміст насичених жирних кислот, викликає тенденцію до підвищення стеаринової кислоти, понижуює вміст арахідонової кислоти, суму ненасичених і поліненасичених жирних кислот порівняно з гіпертензивними щурами. Ірбесартан за сумісного застосування з ангіоліном протягом 3-х місяців у щурів з САГ нормалізує жирнокислотний склад ліпідів в плазмі крові, перевищуючи дію ірбесартану та ангіоліну.

Ключові слова: ірбесартан, ангіолін, артеріальна гіпертензія, жирні кислоти.

УДК 616. 12-008. 331. 1:616-092. 4]-085:615. 225. 2:615. 036. 6

ВЛИЯНИЕ ИРБЕСАРТАНА, АНГИОЛИНА И ИХ СОЧЕТАНИЯ НА ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИПИДОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Нагорная А. А., Чекман И. С., Горчакова Н. О., Беленичев И. Ф., Брюзгина Т. С.

Резюме. Опыты проведены на 35 крысах линии HSIAN с спонтанно генетически обусловленной артериальной гипертензией (с систолическим давлением 170-180 мм. рт. ст.) и контрольных нормотензивных крысах линии WKY массой 180-210 г. Препараты (ангиолин – 30 мг/кг, ирбесартан – 50 мг/кг и их сочетания) вводили внутривенно в течение 3 месяцев. Изучение жирнокислотного состава липидов плазмы крови крыс осуществляли с помощью газохроматографического анализа. У крыс с САГ в плазме крови наблюдается пониженный уровень пальмитиновой и стеариновой кислоты, сумма насыщенных жирных кислот, возрастает содержание арахидоновой кислоты, суммы ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот. Ирбесартан при внутривенном 3-х месячном введении повышает содержание миристиновой, пальмитиновой кислоты и содержание насыщенных жирных кислот, вызывает тенденцию к повышению стеариновой кислоты, понижает содержание арахидоновой кислоты, сумму ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот по сравнению с гипертензивными крысами. Ирбесартан при совместном применении с ангиолином в течение 3-х месяцев у крыс с САГ нормализует жирнокислотный состав липидов в плазме крови, превышая действие ирбесартана и ангиолина.

Ключевые слова: ирбесартан, ангиолин, артериальная гипертензия, жирные кислоты.

UDC 616. 12-008. 331. 1:616-092. 4]-085:615. 225. 2:615. 036. 6

Influence of Irbesartan, Angiolin, its Cooperation on the Fatty Acids Content in Rats Blood Plasma during Arterial Hypertension

Nagornaya E. A., Chekman I. S., Gorchakova N. A., Belenichev I. Ph., Bruzgina T. S.

Abstract. Arterial hypertension is one of the most serious disease of cardio-vascular system that causes cardiovascular, cerebrovascular diseases and mortality, leads to considerable complications of various organs and systems of the body, and causes significant medical, social problems. Angiotensine II blockers receptors prevent activation of the renin-angiotensin system and development of pathological changes in the cardiovascular system and kidneys. Irbesartan is attracted attention of clinicians, because it has pronounced antihypertensive activity and produces partial repayment of cardiorenal syndrome.

In the modern view of hypertension treatment should lead not only to lower blood pressure, but also to prevent the negative changes in the target organs. To solve this problem is possible only through metabolite drugs, which do not effect the antihypertensive efficacy, but contribute to the restoration of metabolism and structure of the myocardium. Such combination by application irbesartan with angiolin, that refers to cardioprotectors, restores the structure of the endothelium and prevents the narrowing of blood vessels and increasing blood pressure. The feasibility of introducing irbesartan with angiolin in hypertension can be found in the determination of their influence on fatty acid composition of lipids.

Research methods. The experiments were conducted on 35 rats HSHAH with spontaneously genetically arterial hypertension (systolic pressure 170-180 mm Hg) and control normotensive rats mass 180-210.

The experiment was carried out in 5 groups of animals: the intact animals, hypertensive animals (SAG), angiolin treatment (30 mg/kg), irbesartan treatment (50 mg/kg), irbesartan in combination with angiolin treatment (50 mg/kg+30 mg/kg).

The drugs were administered intragastrically for 3 months. Animals have been killed under chloride- urethane anesthesia. The preparation of biological material and gas chromatographic analysis of fatty acid composition of plasma lipids were conducted by the known method . Gas chromatographic analysis of the spectrum of the LCD lipids carried out on gas chromatographs series of "Color-500" (CJSC "Color", Russia) under isothermal conditions with flame-ionizing detector.

Quantitative estimation of the spectrum of the LCD lipids conducted by the method of regulation by measuring the peak areas methylated derivatives LCD and determine their composition in percent (%).

In the spectrum of the LCD lipids were determined saturated C14:0 – myristic, C15:0 – pentodecane, C16:0 – palmitic, C17:0 – margarine, C18:0 – stearic and unsaturated, polyunsaturated C18:1 – oleic, C18:2 – linoleic, C18:3 – linolenic, C20:4 – arachidonic fatty acids.

In experiments on rats with spontaneous arterial hypertension it is stated lowering in blood plasma of palmitic, stearic acids, saturated fatty acids content and increasing the level of arachidonic acid, the amount of unsaturated and polyunsaturated fatty acids. Angiolin, which has antioxidant properties, increases level of saturated fatty acids (myristic, palmitic, stearic), the myristic acid content exceeds the index of the intact animals. Normalization of the content of arachidonic acid after the angiolin introduction is proved the stability of the redox and energetic processes. Angiolin preventing changes of unsaturated fatty acids, improves synthesis of eicosanoids, helps to normalize the composition of membrane phospholipids. Irbesartan has the lower effect in these data. The combination of irbesartan with angiolin has most prominent influence on the content of saturated, unsaturated and polyunsaturated fatty acids.

Keywords: irbesartan, angiolin, arterial hypertension, fatty acids.

Рецензент – проф. Бобирьов В. М.

Стаття надійшла 19. 06. 2014 р.