

ВПЛИВ ПЕРИНДОПРИЛУ НА ПРОНИКЛИВІСТЬ МЕМБРАН ЕРИТРОЦИТІВ У ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

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

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

Вступ. Згідно статистичних даних лідируючі позиції захворюваності та смертності серед працездатного населення в Україні займають захворювання серцево-судинної системи (ССС) [1]. Підвищений артеріальний тиск (ПАТ) є найпоширенішим хронічним захворюванням ССС. Пошук нових форм і методів профілактики та лікування ПАТ потребує більш детального вивчення механізмів розвитку цієї патології [3, 14, 15].

Для лікування захворювань ССС в тому числі ПАТ Європейським товариством кардіологів рекомендовані препарати першої лінії (діуретики, бета-блокатори, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів та блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту) які доцільно застосовувати як у моно- так і комбінованій терапії АГ [1, 13].

Як свідчать результати вітчизняних та зарубіжних вчених більшість пацієнтів з ПАТ сьогодні лікуються неефективно. У 50% пацієнтів з ПАТ терапія антигіпертензивними препаратами є не ефективною – досягнення нормального рівня артеріального тиску не відбувається [15].

У попередніх дослідженнях встановлено, що в кардіоміоцитах щурів з АГ є ознаки пошкоджень ультраструктури ядер, скоротливого та енергетичного апаратів. Перескорочення та дезінтеграція міофібрил призводить до пошкоджень вставних дисків. У мітохондріях відбуваються як компенсаторно-адаптаційні, так і дистрофічно-деструктивні процеси. Зміни ультраструктури міокарда свідчать про значні порушення в усіх органах міокарду з розвитком не тільки морфологічних ушкоджень, але і функціональних. Це зумовлює погіршення не тільки трофіки міокарда, але і обміну речовин, що призводить до порушення гемодинаміки, розвитку серцевої недостатності. Небіволол, периноприл, кверцетин і тіотриазолін сприяють певній нормалізації ультраструктури міокарда [6, 7].

У літературі недостатньо висвітлені дані що до впливу антигіпертензивних препаратів на проникливість мембран еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією (АГ). Щури лінії НІСАГ є

експериментальною моделлю, що за патогенетичними механізмами найбільш відповідає артеріальній гіпертензії у людей [16]. У попередніх дослідженнях встановлено, що периндоприл при застосуванні сприяє відновленню ультраструктурних показників, що характеризують міофібрили та мітохондрії, хоча повністю не запобігають розвитку їх змін [7].

У зв'язку з цим, **метою дослідження** було вивчення осмотичної резистентності еритроцитів щурів з АГ при застосуванні периндоприлу.

Об'єкт і методи дослідження. Досліди проведені на 24 щурах, з них 16 – з артеріальною гіпертензією лінії НІСАГ та 8 щурах лінії WKY (Wistar-Kyoto rats) – контрольні (нормотензивні) тварини. Тварин розподілили на 3 групи: I група – 8 інтактних (нормотензивних) щурів (контроль), II група – 8 щурів з АГ, III – 8 щурів з АГ, які отримували периндоприл (1 мг/кг). Порошок периндоприлу розчиняли у воді, застосовували per os впродовж 60 днів. 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). Осмотичну резистентність еритроцитів визначали за методом Дейсі [2]. Результати проведених досліджень обробляли методами варіаційної статистики [9].

Результати досліджень та їх обговорення. Проведеними дослідженнями встановлено порушення проникливості еритроцитарних мембран у щурів з АГ (**табл.**). У гіпертензивних щурів відмічається підвищення гемолізу еритроцитів при концентрації NaCl 0,4% (57,3±8,4% проти 24,3±5,6% в контролі) та 0,35% розчинах (100,0±0% проти 74,5±4,2% в контролі). Периндоприл при застосуванні у дозі 1 мг/кг у щурів з АГ зменшує показники в 0,4% з (57,3±8,4% до 35,4±1,7%) та 0,35% розчинах зі (100,0±0% до 90,5±4,5%).

Протягом останніх років для лікування ПАТ, найбільш часто застосовують інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ). До ефективних іАПФ відноситься препарат периндоприл. Клінічними дослідженнями встановлено, що зниження АТ відбувається через спроможність периндоприлу гальмувати перетворення неактивного ангіотензину

Таблиця

Вплив периндоприлу на проникність мембран еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією при застосуванні периндоприлу

Групи тварин	Концентрація NaCl (%)				
	0,5	0,45	0,4	0,35	0,1
Процент гемолізу					
Контроль (нормотензивні,)	0	0	24,3±5,6	74,5±4,2	100±0
АГ	4,7	37,5±3,4	57,3±8,4*	100±0*	100±0
АГ+ периндоприл	0	0	35,4±1,7**	90,5±4,5**	100±0

Примітка: * - вірогідність по відношенню до контролю (інтактні щури); ** - вірогідність по відношенню до групи щурів з артеріальною гіпертензією.

І в ангіотензин II з судинозвужувальними властивостями як в плазмі крові, так і судинах, а також в інших тканинах. Пригнічують активність симпатичної нервової системи шляхом гальмування виділення медіатора норадреналіну з наднирників та закінчень симпатичних нервів. Стимулюють синтез вазодилатуючого брадикініну з пригніченням його інактивації. Брадикінін, в свою чергу, стимулює синтез оксиду азоту, який розширює судини. Пригнічують секрецію альдостерону внаслідок зниження рівня в крові ангіотензину II з розвитком натрійурезу. Збільшують синтез простагландинів-вазодилаторів, що сприяє розвитку антигіпертензивного ефекту та зменшується гіпертрофія лівого шлуночка [4,8,11,18,20].

Активізація перекисного окиснення ліпідів вважається одним з важливих ендогенних факторів патогенезу ПАТ. Перекисні сполуки є пусковими механізмами, що порушують функцію біомембран за рахунок зменшення в них, в першу чергу, загального

вмісту фосфоліпідів. В свою чергу зміни ліпідного спектру посилюють мембранну проникність, що поглиблює порушення внутрішньоклітинного метаболізму. Підвищене утворення гідроперекисів та вільних радикалів призводить до ушкодження мембран еритроцитів за рахунок зменшення в них загального вмісту фосфоліпідів [5,12].

Нормалізуючи процеси мітохондріального поділу, периндоприл впливає і на гомеостаз Ca^{2+} , так як роботи останніх років показали, що мітохондрії, окрім своєї основної функції – енергоутворення, мають життєво важливе значення для цілого ряду регуляторних шляхів, в тому числі регулюючи просторово-часові властивості відповіді мітохондріального Ca^{2+} , таким чином, фізіологічних і патологічних наслідків сигналів клітинного Ca^{2+} [17,21].

Припущення, що периндоприл впливає на внутрішньоклітинний обмін кальцію, співпадає з даними про обмежене вивільнення кальцію з каналців саркоплазматичної сітки при блокаді ренін-ангіотензивної системи [19].

Висновки.

1. При артеріальній гіпертензії у щурів мають місце порушення функціонального стану мембран еритроцитів: зниження осмотичної резистентності та підвищення їх проникності.

2. Периндоприл знижує проникність мембран еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією, підвищує резистентність, нормалізуючи їх проникність.

Перспективи подальших досліджень. Застосування периндоприлу в значній мірі нормалізує проникність еритроцитів щурів з АГ, але повністю не відновлює його. Отримані данні можуть бути використані для пошуку нових напрямків лікування серцево-судинної патології, а саме комбінованого застосування периндоприлу з метаболітними препаратами при лікуванні артеріальної гіпертензії.

Література

- Амосова Е. Н. Лечение артериальной гипертензии – 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть 1. Консерватизм цели лечения и клиническая эффективность основных классов антигипертензивных препаратов / Е. Н. Амосова // Серце і судини. – 2010. – №3. – С. 5–16.
- Руководство по клинической лабораторной диагностике (Учебное пособие для фактов и институтов усов. врачей) / М. А. Базарнов, Т. А. Сакун, Е. А. Пекус / Під ред. М. А. Базарнова. – Киев : Вища школа, – 1982. – Ч. 2. – 173 с.
- Березин А. Е. Стратегические подходы к профилактике и лечению артериальной гипертензии / А. Е. Березин // Укр. мед. час. – 2007. – Т. 60, №4. – С. 18–24
- Билоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю. Б. Билоусов – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 872 с.
- Биомембранология / А. А. Болдырёв, Е. И. Кайвярайнен, В. А. Илюха / Под ред. А. А. Болдырёва. – Петрозаводск : Изд-во кар. РАН, 2006 – 226 с.
- 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.
- Довгань Р. С. Вплив периндоприлу на ультраструктуру передсердних 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.
- Коваленко В. М. Настанова з кардіології / В. М. Коваленко – К.: Моріон, 2009. – 1368 с.
- Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко., П. Н. Бабич / Под ред. С. Н. Лапача. – К.: Морион, 2002. – 640 с.
- Максимов В. Ф. Структурные особенности кардиомиоцитов правого предсердия у крыс НИСАГ / В. Ф. Максимов, И. М. Коростышевская // Бюл. эксп. биологии и медицины. – 2004. – Т. 138, №7. – С. 4–8.

11. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2006. – 1200 с.
12. Физиология и патофизиология эритроцита / В. В. Новицкий, Н. В. Рязанова, Е. А. Степовая / Под ред. В. В. Новицкого. – Томск, 2004. – 263 с.
13. Сиренко Ю. Н. Современная стратегия антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями / Ю. Н. Сиренко // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 1 (27) – С. 52–56.
14. Сиренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія. – Донецьк : Видавець Заславський О. Ю., 2010. – 384 с.
15. Сиренко Ю. М. Прихильність до лікування як наріжний камінь сучасної терапії артеріальної гіпертензії / Ю. М. Сиренко, К. В. Міхеєва // Артериальная гипертензия. – 2010. – №3(11). – С. 59–69.
16. Чекман І. С. Спонтанна артеріальна гіпертензія у щурів: патогенетичні механізми розвитку / І. С. Чекман, Я. М. Корнейкова, Р. С. Довгань // Ліки. – 2007. – № 1–2. – С. 10–15.
17. Benard G. Mitochondrial fusion and division: regulation and role in cell viability / G. Benard, M. Karbowski // Semin. Cell. Dev. Biol. – 2009. – Vol. 20. – P. 365 – 374.
18. Brughts J. J. Angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in the treatment of cardiovascular disease / J. J. Brughts, R. Ferrari, M. L. Simoons // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2009. – Vol. 7. – P. 345–360.
19. Clerico A. Turnover studies on cardiac natriuretic peptides: methodological, pathophysiological and therapeutical considerations / A. Clerico, G. Iervasi, A. Pilo // Curr Drug Metab. – 2000. – Vol. 1. – P. 85 – 105.
20. Ghiadoni L. Perindopril for the treatment of hypertension / L. Ghiadoni // Expert Opin. Pharmacother. – 2011. – Vol. 12. – P. 1633–1642.
21. Morgan K. G. The role of calcium in the control of vascular tone as assessed by the Ca²⁺ indicator aequorin / K. G. Morgan // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1990. – Vol. 4. – P. 1355 – 1362.

УДК 615. 015 : 615. 22 + 616. 12

ВПЛИВ ПЕРИНДОПРИЛУ НА ПРОНИКЛИВІСТЬ МЕМБРАН ЕРИТРОЦИТІВ У ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Довгань Р. С., Антоненко Л. І., Чекман І. С.

Резюме. Згідно статистичних даних серед позиції смертності працездатного населення в Україні лідирують захворювання серцево-судинної системи (ССС). Підвищений артеріальний тиск (ПАТ) є найпоширенішим хронічним захворюванням ССС. Пошук нових форм і методів профілактики та лікування ПАТ потребує більш детального вивчення механізмів розвитку цієї патології. У літературі недостатньо висвітлені дані щодо впливу антигіпертензивних препаратів на проникливість мембран еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією (АГ). Тому в даній роботі досліджували проникність еритроцитарних мембран щурів з АГ. Щурі з АГ є експериментальною моделлю, що за патогенетичними механізмами найбільш відповідає артеріальній гіпертензії у людей. Тому на даній моделі вивчають ефективність антигіпертензивних засобів. У зв'язку з цим, метою дослідження було вивчення осмотичної резистентності еритроцитів щурів з АГ при застосуванні периндоприлу.

При артеріальній гіпертензії у щурів мають місце порушення функціонального стану мембран еритроцитів: зниження осмотичної резистентності та підвищення їх проникності. Периндоприл знижує проникність мембран еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією, підвищує резистентність, нормалізуючи їх проникність можливо за рахунок зменшення утворення гідроперексидів та вільних радикалів.

Ключові слова: периндоприл, щурі з артеріальною гіпертензією, еритроцити.

УДК 615. 015 : 615. 22 + 616. 12

ВЛИЯНИЕ ПЕРИНДОПРИЛА НА ПРОНИЦАТЕЛЬНОСТЬ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У КРЫС С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Довгань Р. С., Антоненко Л. І., Чекман І. С.

Резюме. Согласно статистическим данным лидирующие позиции смертности среди трудоспособного населения в Украине занимают заболевания сердечно – сосудистой системы (ССС). Повышенное артериальное давление (ПАД) является распространенным хроническим заболеванием ССС. Поиск новых форм и методов профилактики и лечения ПАД требует более детального изучения механизмов развития этой патологии. В литературе недостаточно данных по влиянию антигипертензивных препаратов на проницаемость мембран эритроцитов у крыс с артериальной гипертензией (АГ). Поэтому в данной работе исследовали проницаемость эритроцитарных мембран крыс с АГ. Крысы с АГ является экспериментальной моделью, за патогенетическими механизмами наиболее соответствует артериальной гипертензии у людей. Поэтому на данной модели изучают эффективность антигипертензивных средств. В связи с этим, целью исследования было изучение осмотической резистентности эритроцитов крыс с АГ при применении периндоприла.

При артериальной гипертензии у крыс имеет место нарушения функционального состояния мембран эритроцитов: снижение осмотической резистентности и повышение их проницаемости. Периндоприл снижает проницаемость мембран эритроцитов у крыс с артериальной гипертензией, повышает резистентность, происходит нормализация их проницаемости возможно за счет уменьшения образования гидроперексидов и свободных радикалов.

Ключевые слова: периндоприл, крысы с артериальной гипертензией, эритроциты.

UDC 615.015 : 615.22 + 616.12

Effect Perindopril Erythrocyte Membranes Permeability in Rats with Hypertension

Dovgan R. S. Antonenko L. I. Chekman I. S.

Abstract. Arterial hypertension is one of the major problems of modern medicine due to its widespread and place in the structure of total mortality. Mechanisms of hypertension insufficiently studied. It is recognized that high blood pressure is a result of absolute or relative increase in total peripheral resistance, which, in turn, is closely associated with increasing blood vessels tone. The hypotheses put forward to explain the increase in total peripheral resistance, taking into account factors such as disorders of neurohumoral regulation of vascular tone, the transport of sodium and calcium in vascular smooth muscle cells, structural changes in the vessels and myocardium. The particular significance has the hypothesis of hypertension as a genetically determined cell disorders. In experimental and clinical studies have shown the effectiveness of ACE inhibitors on blood pressure reduce, the hypotensive and metabolic mechanisms are currently continuing intensively studied. As replenishment evidence the efficacy of combined antihypertensive treatment on the one hand, opening of new mechanisms of development and progression of hypertension, on the other, regularly reviewed list of recommended, rational two-component combinations of antihypertensive drugs that appear in the adopted recommendations of hypertension treatment. A few studies in recent years have demonstrated high efficacy of ACE inhibitors.

Materials and methods. The material for the study were normotensive Wistar-Kyoto (WKY) rats and inherited stress-induced arterial hypertension (ISIAH) rats (average weight of $210,5 \pm 3,5$ g). Blood pressure was measured at the caudal artery by plethysmography method with «Transtonis Animal Research Flowmeter T-106 Series» («Transtonis Systems Inc.», USA). Animals withdrawn from the experiment after 60 days according to the ethical requirements of experiments on animals: «Regulations on the animal use of in research biomedical research», «European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes», «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Animals were divided into 3 groups: 1) control (normotensive WKY rats, $n=8$); 2) ISIAH rats ($n=8$); 3) ISIAH rats treated perindopril ($n=8$);). All study medication has introduced at a dose of 1,0 mg/kg once daily.

Results and discussion. Perindopril has decreased the arterial blood pressure to 138 ± 4 . 0 mm Hg vs 155.5 ± 2.0 mm Hg in untreated rats, although the BP remained higher than in normotensive WKY rats (104.2 ± 1.8 mm Hg). Conducted research a violation insight erythrocyte membranes in rats with hypertension. In hypertensive rats marked increase in hemolysis of red blood cells at a concentration of NaCl 0,4% ($57,3 \pm 8,4\%$ vs $24,3 \pm 5,6\%$ in controls) and 0.35% solutions ($100,0 \pm 0\%$ vs. $74,5 \pm 4,2\%$ in controls). The application of perindopril at a dose of 1 mg / kg in rats with hypertension reduces rates of 0.4% ($57,3 \pm 8,4\%$ to $35,4 \pm 1,7\%$) and 0.35% solutions of ($100,0 \pm 0\%$ to $90,5 \pm 4,5\%$).

Conclusion. When hypertension in rats have been a violation of the functional state of erythrocyte membranes: decrease in osmotic resistance and increase their permeability. Perindopril reduces the permeability of the erythrocyte membrane in rats with hypertension, increases resistance, normalizing their permeability.

Keywords: perindopril, rats with hypertension, erythrocytes.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 22. 09. 2014 р.