Summary

STUDY OF ANT HYPOXIC PROPERTIES OF FLOKALIN AND ITS INFLUENCE ON CEREBRAL BLOOD FLOW

Denysyuk O. M.

Key words: potassium channels activators, flocalin, acute hypoxia, antihypoxical action, volume velocity of cerebral blood flow.

Acute cerebrovascular accidents are a leading cause of mortality and disability. Searching for new agents to create new more powerful and safe neuroprotective drugs is urgent. Therefore a new representative of activators of K^+-channels derivatives, flokalin (N-(-4-diftorometoxyphenil)-N'-1,2,2-trimetylpropyl-N''-cyanoguanidine), is in the focus of our attention. The aim of our research was to assess antihypoxic activity and influence on the volume velocity of cerebral blood flow in experiments on rats. Experiments on rats exposed to modelled acute hypoxia showed flocalin (1 mg/kg) as well as mexidol (100 mg/kg) produces antihypoxic effect. It was manifested by statistically reliably decrease in lethality rate and increase lifespan of the experimental rats. The study demonstrated flocalin (1 mg/kg) as well as vinpocetine (5 mg/kg) increased the volume velocity of cerebral blood flow against the background of a slight decrease in arterial pressure. By the intensity of studied effects, flokalin is comparable with reference drugs, and sometimes, excels in its effectiveness. These results confirm the need for further comprehensive study of flokalin to develop novel in-home cerebroprotective drug with polytrophic pharmacological properties.

УДК 577.115.3:[616.12+616.36]-018:616.12-008.331.1:615.225.2:57.084

Довгань Р. С., Брюзгіна Т.С., Загородний М.І.

ВПЛИВ НІФЕДИПІНУ НА ЗМІНИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРУ ЛІПІДІВ НИРОК ТА МІОКАРДА ПРИ СУМІСНОМУ ЗАСТОСУВАННІ З АНГІОЛІНОМ ТА ЕЛГАЦИНОМ У ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У жирнокислотному спектрі ліпідів міокарда та нирок щурів з артеріальною гіпертензією спостерігається збільшення вмісту арахідонової кислоти і суми поліненасичених жирних кислот та одночасним зменшенням вмісту в міокарді пальмітинової жирної кислоти, а в нирках зниження стеаринової і олеїнової за збільшення рівня лінолевої. Метаболічні препарати ангіолін та елгацин при застосуванні у щурів з артеріальною гіпертензією позитивно впливають на відновлення вмісту жирних кислот в тканинах міокарду та нирок. Ніфедипін при сумісному застосуванні з ангіоліном та елгацином нормалізує метаболізм ессенціальних жирних кислот у нирках та в міокарді гіпертензивних щурів.

Ключові слова: ніфедипін, ангіолін, елгацин, артеріальна гіпертензія.

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

Вступ

Внаслідок неефективного лікування артеріальної гіпертензії (АГ) підвищуються кількість таких ускладнень як інфаркт міокарда, інсульт, хронічна ниркова недостатність, що обумовлює значні медичні, соціальні та економічні проблеми [1,9]. Лікування артеріальної гіпертензії повинне призводити не тільки до зниження артеріального тиску, але й до усунення негативного впливу на органи – мішені та запобігати розвитку ускладнень [10].

Для лікування артеріальної гіпертензії також застосовують антагоністи кальцію, які поєднують у собі високу антигіпертензивну ефективність та викликають мінімальну кількість побічних ефектів. Одним з таких представників дигідропіридинів є ніфедипін [11]. Антагоністи кальцію крім антигіпертензивного впливу гальмують процеси атерогенезу за рахунок корекції ендотеліальної дисфункції, активації антиоксидантних механізмів, пригнічуючи порушення вуглеводного і жирнокислотного обміну [13,17].

Актуальним напрямком медицини та кардіології є впровадження в медичну практику кардіопротекторів, тобто лікарських засобів, які усувають порушення клітинного метаболізму, іонного гомеостазу й функцій мембран кардіоміоцитів, запобігаючи розвитку незворотних морфологічних змін у міокарді. Тому вченими проводяться дослідження з розробки ефективніших методів фармакотерапії АГ. Одним з таких напрямків є сумісне застосування антигіпертензивних препаратів з метаболічними лікарськими засобами [7].

Одним з патогенетичних чинників розвитку АГ і ішемічною хворобою міокарда є порушення обміну жирних кислот. Зміни жирних кислот корелюють із віком та тривалістю розвитку гіпертензії, ішемічної хвороби міокарда і атеросклерозу. У пацієнтів похилого віку відмічається зниження окислювальної стійкості атерогенних ліпопротеїдів, активність ферментативних ланок антиоксидантної системи [6,8].

В клінічних дослідженнях встановлено, що у осіб із АГ, ішемічної хвороби міокарда та серцевою недостатністю розвивається синдром порушення утилізації міокардом жирних кислот [12]. Це свідчить про те, що дисбаланс обміну жирних кислот відіграє важливу роль у формування АГ. В попередніх експериментальних дослідженнях встановлена дія елагової кислоти, небівололу і периндоприлу на відновлення об-

міну ЖК у гіпертензивних щурів лінії НІСАГ [3,4,5].

Проте, кількість досліджень, присвячених вивченню змін рівня та складу ЖК при АГ та вивчення впливу метаболічних препаратів різної хімічної структури на ефективність антигіпертензівних препаратів є недостатньою.

В попередніх дослідженнях встановлено, що метаболічні препарати (кверцетин, тіотриазолін) за умов сумісного застосування з антигіпертензивними препаратами (карведилол, лізиноприл, бісопролол) оптимізують дію останніх [5].

В плані продовження досліджень метою даної роботи було вивчення змін жирнокислотного спектру ліпідів нирок та міокарда у щурів з АГ при сумісному застосуванні ніфедипіну разом з ангіолином та елгацином методом газорідинної хроматографії.

Об'єкт і методи дослідження

Досліди проведені на 63 щурах з них 54 щурів з АГ лінії НІСАГ масою 200-300гр., та 9 нормотензивних, які утримувались в віварії НМУ ім. О.О. Богомольця. В експерименті тварин поділили на 7 груп: 1 група – 9 нормотензивних щурів, 2 група – 9 щурів з АГ контроль, 3 група – 9 щурів з АГ – яким вводили ніфедипін (20мг/кг), 4 група – 9 щурів з АГ – яким вводили ангіолін (5мг/кг), 5 група – 9 щурів з АГ – яким вводили елгацин (1мг/кг), 6 група – 9 щурів з АГ – яким вводили ніфедипін (20мг/кг) + ангіолін (5мг/кг), 7 група 9 щурів з АГ – ніфедипін (20мг/кг) + елгацин (1мг/кг) протягом 1 місяця.

Тварин декапітували під хлоридно-уретановим наркозом. Тканини нирок та міокарду гомогенізували у фізіологічному розчині, підготовку біологічного матеріалу і газохроматографічний аналіз ліпідів тканин проводили за традиційною методикою [2].

У спектрі жирних кислот (ЖК) ліпідів було ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: С 14:0 міристинову, С 16:0 пальмітинову, С 17:0 маргаринову, С 18:0 стеаринову – насичені, С 16:1 пальмітоолеїнову, С 18:1 олеїнову, С 18:2 лінолеву, С 18:3 ліноленову, С 20:0 арахідонову - ненасичені.

Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримання піків стандартних ЖК. Кількісну оцінку ЖК ліпідів нирок щурів проводили методом нормування площин піків метильованих похідних ЖК і визначали їх склад у відсотках. Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

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 П`ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Результати досліджень та їх обговорення

В таблицях 1 та 2 наведені результати досліджень жирнокислотного складу ліпідів тканин нирок та міокарда гіпертензивних щурів при застосуванні ніфедипіну та ангіоліну, співвідношення насичених та ненасичених ЖК відрізняється, в основному за рахунок вмісту ессенціальних ЖК (лінолевої та арахідонової), що обумовлює достовірне збільшення рівня ненасичених ЖК та ПНЖК. Зміни ЖК тканин нирок щурів з АГ характеризувалися збільшенням суми поліненасичених ЖК з (51,5 ± 1,8) до (59,3 ± 1,6) %. Але застосування ніфедипіну разом з ангіоліном знизили ці показники з (59,3 ± 1,6) до (52,6 ± 1,5) порівняно з контролем АГ ($p < 0,05$). Також зафіксовано збільшення вмісту арахідонової ЖК з (42,0 ± 1,0) до (47,0 ± 1,5) % ($p < 0,05$) та під впливом ніфедипіну та ангіоліну знизились показники з (47,0 ± 1,5) до (43,8± 1,5) порівняно з контролем АГ. Виявлялося зниження рівня стеаринової ЖК з (11,6 ± 0,8) до (8,2 ± 1,0) % і олеїнової кислоти - з (12,9 ± 1,0) до (10,0 ± 0,8) % та зростання концентрації лінолевої ЖК з (8,9 ± 0,9) до (11,8 ± 1,0) % ($p < 0,05$). Після застосування ніфедипіну та ангіоліну рівень стеаринової ЖК підвищився з (8,2 ± 1,0) до (10,9 ± 1,0), олеїнової кислоти - з (10,0 ± 0,8) до(12,7± 1,0) та. лінолевої ЖК знизився з до (11,8 ± 1,0) до (9,4± 1,0) порівняно з контролем АГ.

Таблиця 1

Жирнокислотний склад ліпідів тканин нирок щурів з артеріальною гіпертензією при застосуванні ніфедипіну, ангіоліну та ніфедипіну з ангіоліном

Назва ЖК	Нирки				
	Нормотензивні	АГ	Ніфедипін	Ангіолін	Ніфедипін та Ангіолін
$C_{14:0}$	1,6 ± 0,3	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3
$C_{15:0}$	1,2 ± 0,3	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,9 ± 0,1
$C_{16:0}$	20,7± 1,0	20,4± 1,0	19,6 ± 1,5	20,8± 1,0	20,7±1,0*
$C_{17:0}$	0,4 ± 0,1	0,7 ± 0,3	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1
$C_{18:0}$	11,6± 0,8	8,2± 1,0*	11,9 ± 0,9	12,7± 1,0	10,9 ± 1,0
$C_{18:1}$	12,9± 1,0	10,0± 1,8*	11,6± 1,0*	11,3 ± 0,8	12,7 ± 0,8
$C_{18:2}$	8,9 ± 0,9	11,8± 1,0*	14,0± 1,0*	10,8± 1,3	9,4 ± 1,0
$C_{18:3}$	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1
$C_{20:0}$	42,0± 1,0	47,0± 1,5*	47,3± 1,5*	46,6± 1,8	43,8± 1,5*
ΣНЖК	35,5± 2,0	30,0± 1,8*	33,7 ± 2,0	34,4± 1,6	34,7± 1,8*
ΣННЖК	64,4± 2,0	70,0± 1,8*	68,3 ± 2,0	67,6± 1,6	66,3± 1,8*
ΣПНЖК	51,5± 1,8	59,3± 1,6*	48,7 ± 1,8	55,8± 1,3	52,6±1,5*

*Примітка: *) – p<0,05 в порівнянні з контролем.*

Сума насичених ЖК зменшувалася з (34,4 ± 1,6) до (26,7 ± 1,8) %, але під впливом ніфедипіну разом ангіоліном насичені ЖК нормалізували свої показники майже до контрольних величин з (30,0 ± 1,8) до (34,7 ± 1,8). Суми ненасичених ЖК і поліненасичених ЖК при АГ збільшувалися з (64,4 ± 2,0) до (70,0 ± 1,8) % і з (51,5 ± 1,8) до (59,3 ± 1,6) % відповідно ($p < 0,05$). Застосування ніфедипіну разом з ангіоліном нормалізували ці показники з (70,0 ± 1,8) до (66,3 ± 1,8) та з (59,3 ± 1,6) до (52,6 ± 1,5) % відповідно.

Таблиця 2

Жирнокислотний склад ліпідів тканин міокарду при застосуванні ніфедипіну, ангіоліну та ніфедипіну з ангіоліном

Назва ЖК	Міокард				
	Нормотензивні	АГ	Ніфедипін	Ангіолін	Ніфедипін та Ангіолін
$C_{14:0}$	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,6 ± 0,1	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3
$C_{15:0}$	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1
$C_{16:0}$	20,8± 1,0	13,7±1,0*	15,2 ± 1,0	15,8± 1,0	18,7±1,0*
$C_{17:0}$	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1
$C_{18:0}$	12,7± 1,0	10,9 ± 1,0	8,5 ± 1,0	10,7± 1,0	11,9 ± 1,0
$C_{18:1}$	8,3 ± 0,8	7,7 ± 0,8	9,2 ± 1,0	8,3 ± 0,8	8,9 ± 0,8
$C_{18:2}$	18,8± 1,3	17,4 ± 1,0	16,0 ± 1,0	18,8± 1,3	18,4 ± 1,0
$C_{18:3}$	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1
$C_{20:0}$	36,6± 1,8	47,8± 1,5*	40,5 ± 1,5	36,6± 1,8	37,8± 1,5*
ΣНЖК	34,4± 1,6	26,7± 1,8*	28,5 ± 1,8	34,4± 1,6	36,7± 1,8*
ΣННЖК	65,6± 1,6	73,3± 1,8*	70,0 ± 1,6	65,6± 1,6	67,3± 1,8*
ΣПНЖК	55,8± 1,3	65,6± 1,5*	60,5 ± 1,5	55,8± 1,3	57,4± 1,5*

*Примітка: *) – p<0,05 в порівнянні з контролем.*

В міокарді щурів з АГ порівняно з контролем зменшувався вміст пальмітинової ЖК з (20,8+1,0) до (13,7+1,0) % і збільшувався рівень арахідонової з (36,6 ± 1,8) до (47,8 ± 1,8) % ($p < 0,05$). Після сумісного застосування ніфедипіну та ангіоліну у щурів з АГ вміст пальмітинової ЖК збільшився з(13,7+1,0) до (18,7 ± 1,0) і зменшувався рівень арахідонової з (47,8 ± 1,8) до (37,8 ± 1,5) порівняно з контролем АГ. Сума насичених ЖК зменшувалася з (34,4 ± 1,6) до (26,7 ± 1,8) %, але під впливом ніфедипіну та ангіоліну насичені ЖК нормалізували свої показники до контрольних величин з (26,7 ± 1,8) до (36,7 ± 1,8). Суми ненасичених ЖК і поліненасичених ЖК при АГ збільшувалися з (65,6 ± 1,6) до (73,3 ± 1,8) % і з (55,8 ± 1,3) до (65,6 ± 1,5) % відповідно ($p < 0,05$). Застосування ніфедипіну разом з ангіоліном нормалізували ці показники з (73,3 ± 1,8) до (67,3 ± 1,8) та з (65,6 ± 1,5) до (57,4 ± 1,6) % відповідно.

Як бачимо із таблиці 3, зміни ЖК тканин нирок щурів з АГ характеризувалися збільшенням суми поліненасичених ЖК з (51,5 ± 1,8) до (59,3 ± 1,6) % ніфедипіну Але застосування разом з елгацином знизили ці показники з (59,3 ± 1,6) до (55,0± 1,6) порівняно з контролем АГ ($p < 0,05$).

Також зафіксовано збільшення вмісту арахідонової ЖК з (42,0 ± 1,0) до (47,0 ± 1,5) % ($p < 0,05$) але під впливом ніфедипіну з елгацином знизились показники з (47,0 ± 1,5) до (43,4 ± 1,5) порівняно з контролем АГ. Виявлялося зниження рівня стеаринової ЖК з (11,6 ± 0,8) до (8,2 ± 1,0) % і олеїнової кислоти - з (12,9 ± 1,0) до (10,0 ± 0,8) % та зростання концентрації лінолевої ЖК з (8,9 ± 0,9) до (11,8 ± 1,0) % ($p < 0,05$). Після застосування ніфедипіну та елгацину рівень стеаринової ЖК підвищився з (8,2 ± 1,0) до (11,9 ± 1,0), олеїнової кислоти - з (10,0 ± 0,8) до (11,8 ± 1,0) а лінолева ЖК зменшилась з (11,8 ± 1,0) до (9,0±1,0) порівняно з контролем АГ.

Таблиця 3

Жирнокислотний склад ліпідів тканин нирок при застосуванні ніфедипіну, елгацину та ніфедипіну з елгацином

Назва ЖК	Нирки				
	Нормотензивні	АГ	Ніфедипін	Елгацин	Ніфедипін та Елгацин
$C_{14:0}$	1,6 ± 0,3	1,6 ± 0,3	1,0 ± 0,4	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3
$C_{15:0}$	1,2 ± 0,3	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1
$C_{16:0}$	20,7± 1,0	20,4± 1,0	21,5 ± 1,3	20,8± 1,0	20,7± 1,0*
$C_{17:0}$	0,4 ± 0,1	0,7 ± 0,3	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1
$C_{18:0}$	11,6± 0,8	8,2± 1,0*	10,4 ± 0,9	12,7± 1,0	11,9± 1,0
$C_{18:1}$	12,9± 1,0	10,0± ,8*	11,5 ± 1,0	10,5 ± 0,8	11,8 ± 0,8
$C_{18:2}$	8,9 ± 0,9	11,8±1,0*	11,9±1,1*	11,8± 1,3	9,0± 1,0
$C_{18:3}$	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1
$C_{20:0}$	42,0± 1,0	47,0± 1,5*	45,8 ± 1,5	45,6± 1,8	43,4±1,5*
ΣНЖК	35,5± 2,0	30,0± 1,8*	33,2 ± 1,8	33,4± 1,6	34,9±1,8*
ΣННЖК	64,4± 2,0	70,0± 1,8*	66,8 ± 1,8	65,6± 1,6	64,4± 1,8*
ΣПНЖК	51,5± 1,8	59,3± 1,6*	55,0± 1,6*	55,8± 1,3	51,4±1,5*

*Примітка: *) – p<0,05 в порівнянні з контролем.*

Таблиця 4

Жирнокислотний склад ліпідів тканин міокарду при застосуванні ніфедипіну, елгацину та ніфедипіну з елгацином

Назва ЖК	Міокард				
	Нормотензивні	АГ	Ніфедипін	Елгацин	Ніфедипін та Елгацин
$C_{14:0}$	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,6 ± 0,1	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3
$C_{15:0}$	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1
$C_{16:0}$	20,8± 1,0	13,7±1,0*	15,2 ± 1,0	17,6± 1,0	19,7± 1,0*
$C_{17:0}$	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1
$C_{18:0}$	12,7± 1,0	10,9 ± 1,0	8,5 ± 1,0	12,7± 1,0	10,9± 1,0
$C_{18:1}$	8,3 ± 0,8	7,7 ± 0,8	9,2 ± 1,0	8,3 ± 0,8	7,7 ± 0,8
$C_{18:2}$	18,8± 1,3	17,4 ± 1,0	16,0 ± 1,0	18,8± 1,3	17,4± 1,0
$C_{18:3}$	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1
$C_{20:0}$	36,6± 1,8	47,8± 1,5*	40,5 ± 1,5	39,7± 1,8	36,8±1,5*
ΣНЖК	34,4± 1,6	26,7± 1,8*	28,5 ± 1,8	30,1± 1,6	33,9±1,8*
ΣННЖК	65,6± 1,6	73,3± 1,8*	70,0 ± 1,6	70,2± 1,6	65,0± 1,8*
ΣПНЖК	55,8± 1,3	65,6± 1,5*	60,5 ± 1,5	59,6± 1,3	55,2±1,5*

*Примітка: *) – p<0,05 в порівнянні з контролем.*

Сума насичених ЖК зменшувалася з (35,5 ± 2,0) до (30,0 ± 1,8) %, але під впливом ніфедипіну разом з елгацином насичені ЖК нормалізували свої показники до контрольних величин з (30,0 ± 1,8) до (34,9 ± 1,8). Суми ненасичених ЖК і поліненасичених ЖК при АГ збільшувалися з (64,4 ± 2,0) до (70,0 ± 1,8) % і з (51,5 ± 1,8) до (59,3 ± 1,6) % відповідно (p < 0,05).). Застосування ніфедипіну разом елгацном нормалізували ці показники з (70,0 ± 1,8) до (64,4 ± 1,8) та з (59,3 ± 1,6) до (51,4 ± 1,5) % відповідно.

В міокарді щурів з АГ порівняно з контролем (табл. 4) зменшувався вміст пальмітинової ЖК з (20,8+1,0) до (13,7+1,0) % і збільшувався рівень арахідонової з (36,6 ± 1,8) до (47,8 ± 1,8) % (p < 0,05). Після сумісного застосування ніфедипіну та елгацину у щурів з АГ вміст пальмітинової ЖК збільшився з (13,7+1,0) до (19,7± 1,0) і зменшувався рівень арахідонової з (47,8 ± 1,8) до (36,8±1,5) порівняно з контролем АГ. Сума насичених ЖК зменшувалася з (34,4 ± 1,6) до (26,7 ± 1,8) %, але під впливом ніфедипіну разом з елгацином насичені ЖК нормалізували свої показники майже до контрольних величин з (26,7 ± 1,8) до (33,9±1,8). Суми ненасичених ЖК і поліненасичених ЖК при АГ збільшувалися з (65,6 ± 1,6) до (73,3 ± 1,8) % і з (55,8 ± 1,3) до (65,6 ± 1,5) % відповідно (p < 0,05). Застосування ніфедипіну разом з елгацином нормалізували ці показники з (73,3 ± 1,8) до (65,0± 1,8) та з (65,6 ± 1,5) до (55,2±1,5) % відповідно. Вплив елагової кислоти на міокард розглядається в спектрі її антиоксидантних властивостей і природного антиоксиданта. Елагова кислота є активним акцептором різних видів активних форм кисню, а також впливає на активність ферментативних антиоксидантних систем (гемоксигеназу, НАДН-дегідрогеназу, рівень глутатіону) кардіоміоцитів [14,16,18].

Збільшення арахідонової ЖК обумовлено на фоні зниження стеаринової ЖК і зростання лінолевої ЖК, що свідчить про порушення ліпідного метаболізму на етапі утворення ейкозаноїдів (біорегуляторів), що узгоджується з літературними даними. Поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) виконують в клітинах дві функції - структурну і регуляторну. Перша полягає в формуванні фосфоліпідів плазматичних мембран, а друга в синтезі ейкозаноїдів, простациклінів і лейкотрієнів з ПНЖК. Ейкозаноїди локально регулюють функцію ендотелію [21], мають протизапальну дію, модулюють активність протеїнкінази С, утворення вільних радикалів і перекисне окислення ліпідів [15]. Такі медіатори розслаблюють гладком'язові клітини стінок артерій і проявляють гіпотензивну дію [19, 20].

Таким чином, склад ліпідів тканин нирок та міокарда гіпертензивних щурів характеризується збільшеною ненасиченістю ліпідного комплексу за рахунок накопичення ессенціальних ЖК і обумовлюють достовірний ріст ПНЖК, що може свідчити про одну з причин розвитку АГ. Як бачимо, застосування препарату – ніфедипін разом з метаболічними засобами викликає нормалізацію жирнокислотного складу ліпідів нирок та міокарда. Так, показники насиченості і ненасиченості ліпідного комплексу нирок та міокарда наближаються до контролю (інтактні тварини). Рівень арахідонової ЖК достовірно знижується у нирках та міокарді, що обумовлює зниження суми ПНЖК до показників інтактних тварин.

Висновки

1. У жирнокислотному спектрі ліпідів міокарда та нирок щурів з артеріальною гіпертензією спостерігається збільшення вмісту арахідонової кислоти і суми поліненасичених жирних кислот, що супроводжується зменшенням вмісту в міокарді пальмітинової жирної кислоти, а в нирках зниження стеаринової і олеїнової за збільшення рівня лінолевої.

2. Метаболічні препарати ангіолін та елгацин при застосуванні у щурів з артеріальною гіпертензією позитивно впливають на відновлення вмісту жирних кислот в тканинах міокарду та нирок.

3. Ніфедипін при сумісному застосуванні з ангіоліном та елгацином викликає нормалізацію порушень метаболізму ессенціальних жирних кислот. В тканинах нирок відбувається під-

вищення стеаринової і олеїнової жирної кислоти та зменшення рівня лінолевої. В міокарді гіпертензивних щурів спостерігається зменшення вмісту арахідонової кислоти і суми поліненасичених жирних кислот.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати, які свідчать, що застосування ніфедипіну в значній мірі нормалізує жирнокислотний склад ліпідів у щурів з АГ, можуть бути використані для пошуку нових напрямків, а саме комбінованого застосування антигіпертензивних препаратів разом з метаболічними лікарськими засобами при лікуванні артеріальної гіпертензії.

Література

1. 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.
2. Губський Ю.І. Жирнокислотний склад ліпідів головного мозку щурів при токсичному ураженні 1,2 дихлоретаном та введенні нікотинаміду / Ю.І. Губський, Л.В. Яніцька, Т.С. Брюзгіна // Сучасні проблеми токсикології. – 2005. – № 1. – С. 19 – 22.
3. Довгань Р.С. Особливості впливу елгацину на ультраструктуру міокарда лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – № 1. – С. 236 – 241.
4. Довгань Р.С. Зміни вмісту жирних кислот в міокарді та плазмі крові щурів з артеріальною гіпертензією при застосуванні антигіпертензивних засобів / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – № 3. – Т.2 – С. 130 – 134.
5. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів / [М.І. Загородній, Р.С. Довгань, О.О. Нагорна та ін.]. – К. : Задруга, 2014. – 280 с.
6. Загородній М.І. Зміни жирнокислотного спектру ліпідів у щурів з артеріальною гіпертензією / М.І. Загородній, Т.С. Брюзгіна, А.С. Свінцицький // Серце і судини. – 2008. – № 3 (23) – С. 80 – 83.
7. Мазур И.А. Метаболитоторпные препараты / [И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев и др.]. – Запорожье–Киев : Изд-во ЗГМУ, 2007. – 309 с.
8. Медведев Н.В. Прогностическое значение нарушений липидного обмена и антиокислительной защиты у больных артериальной гипертонией пожилого возраста / Н.В. Медведев, Н.К. Горшунова, Д.Н. Украинцева, А.В. Панкова // Университетская наука: теория, практика, инновации. Сборник трудов 74–й научной конференции КГМУ, сессии Центрально–Черноземного научного центра РАМН и отделения РАЕН. Т. 2. – Курск, 2009. – С. 345–348.
9. Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії: наукове видання / Ю.М. Сіренко. – Донецьк : Видавець Заславський О.Ю., 2011. – 304 с.
10. Сиренко Ю.Н. Артериальная гипертнзия: какова наша главная цель / Ю.Н. Сиренко // Therapia. – 2006. – № 3. – С. 12 – 16.
11. Тихонова С.А. Эффективность включения дигидропиридинового антагониста кальция в комбинированную терапию пациентов с артериальной гипертензией и нарушением функции почек / С.А. Тихонова, В.Б. Яблонская // Новости медицины и фармации – 2006. – № 17. – С. 13 – 14.
12. Govorin A.V. Non–coronarogenic myocardial damages / A.V. Govorin. – Novosibirsk : Nauka, 2010. - 230 p.
13. Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee 2007. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
14. Kim Y.S. Antioxidant action of ellagic acid ameliorates paraquat–induced A549 cytotoxicity / Y.S. Kim, T. Zerin, H.Y. Song // Biol. Pharm. Bull. – 2013. – Vol. 36 (4). – P. 609–615.
15. Leeson C.P.M. Relationship between circulating n–3 fatty acid concentrations and endothelial function in early adulthood / C.P.M. Leeson, A. Mann, M. Kattenhorn [et al.]. // Eur. Heart. J. – 2002. – Vol. 23. – P. 216–222.
16. Muñoz–Muñoz J.L. Ellagic acid: characterization as substrate of polyphenol oxidase / J.L. Muñoz–Muñoz, F. Garcia–Molina, M. Garcia–Molina [et al.] // IUBMB Life. – 2009. – Vol. 61(2). – P. 171–177.
17. Nissen S.E. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT Study: a randomized controlled trial / S.E. Nissen, E. Murat Tuzcu, P. Libby [et al.]. // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 2217–2225.
18. Saba S. Ellagic acid attenuates bleomycin and cyclophosphamide–induced pulmonary toxicity in Wistar rats / S. Saba, B. Chaudhari, F. Ahmad [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2013. – Vol. 58. – P. 210–219.
19. Titov V.N. Role of intercellular body environment in pathogenesis of clinical arterial hypertension / V.N. Titov // Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal. – 2007. – Vol. 4(66). – P. 71–82.
20. Titov V.N. Essential polienoic fatty acids and arterial hypertension. Mechanism of physiologic influence / V.N. Titov, S.F. Dugin, V.A. Dmitriev [et al.] // Klinicheskaya i Laboratornaya Diagnostika. – 2006. – Vol. 11. – P. 3–12.
21. Yli–Jama P. Serum nonesterified very long–chain PUFA are associated with markers of endothelial dysfunction / P. Yli–Jama, H. E. Meyer, E. M. Hjerkinn [et al.] // Atherosclerosis. – 2002. – Vol. 164, Is. 2. – P. 275–281.

References

1. Amosova E.N. Lechenie arterial'noj gipertenzii – 2010: kommentarii k osnovnym polozhenijam poslednih (2009) rekomendacij Evropejskogo obshhestva kardiologov i Evropejskogo obshhestva gipertenzii. Chast' 1. Konservatizm celi lechenija i klinicheskaja jeffektivnost' osnovnyh klassov antigipertenzivnyh preparatov / E.N. Amosova // Serce i sudini. – 2010. – № 3. – S. 5–16.
2. Gubs'kij Ju.I. Zhirnokislotnij sklad lipidiv golovnogo mozku shhuriv pri toksichnomu urazhenni 1,2 dihloretanom ta vvedenni nikotinamidu / Ju.I. Gubs'kij, L.V. Janic'ka, T.S. Brjuzgina // Suchasni problemi toksikologiï. – 2005. – № 1. – S. 19 – 22.
3. Dovgan' R.S. Osoblivosti vplivu elgacinu na ul'trastrukturu miokarda livogo shlunochka shhuriv z arterial'noju gipertenzieju / R.S. Dovgan' // Visnik problem biologiï ta medicini – 2014. – № 1. – S. 236 – 241.
4. Dovgan' R.S. Zmini vmistu zhirnih kislot v miokardi ta plazmi krovi shhuriv z arterial'noju gipertenzieju pri zastosuvanni antigipertenzivnih zasobiv / R.S. Dovgan' // Visnik problem biologiï ta medicini – 2014. – № 3. – T.2 – S. 130 – 134.
5. Eksperimental'na arterial'na gipertenzija: vpliv likars'kih zasobiv / [M.I. Zagorodnij, R.S. Dovgan', O.O. Nagorna ta in.]. – K. : Zadruga, 2014. – 280 s.
6. Zagorodnij M.I. Zmini zhirnokislotnogo spektru lipidiv u shhuriv z arterial'noju gipertenzieju / M.I. Zagorodnij, T.S. Brjuzgina, A.S. Svincic'kij // Serce i sudini. – 2008. – № 3 (23) – S. 80 – 83.
7. Mazur I.A. Metabolitotorpnye preparaty / [I.A. Mazur, I.S. Chekman, I.F. Belenichev i dr.]. – Zaporozh'e–Kiev : Izd-vo ZGMU, 2007. – 309 s.
8. Medvedev N.V. Prognosticheskoe znachenie narushenij lipidnogo obmena i antiokislitel'noj zashhity u bol'nyh arterial'noj gipertoniej pozhilogo vozrasta / N.V. Medvedev, N.K. Gorshunova, D.N. Ukrainceva, A.B. Pankova // Universitetskaja nauka: teorija, praktika, innovacii. Sbornik trudov 74–j nauchnoj konferencii KGMU, sessii Central'no–Chernozemnogo nauchnogo centra RAMN i otdelenija RAEN. T. 2. – Kursk, 2009. – S. 345–348.
9. Cirenko Ju.M. Gipertonichna hvoroba i arterial'ni gipertenziï: naukove vidannja / Ju.M. Sirenko. – Donec'k : Vidavec' Zaslavs'kij O.Ju., 2011. – 304 s.
10. Sirenko Ju.N. Arterial'naja gipertnzija: kakova nasha glavnaja cel' / Ju.N. Sirenko // Therapia. – 2006. – № 3. – S. 12 – 16.
11. Tihonova S.A. Jeffektivnost' vkljuchenija digidropiridinovogo antagonista kal'cija v kombinirovannuju terapiju pacientov s arterial'noj gipertenziej i narusheniem funkcii pochek / S.A. Tihonova, V.B. Jablonskaja // Novosti mediciny i farmacii – 2006. – № 17. – S. 13 – 14.
12. Govorin A.V. Non–coronarogenic myocardial damages / A.V. Govorin. – Novosibirsk : Nauka, 2010. - 230 r.
13. Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee 2007. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
14. Kim Y.S. Antioxidant action of ellagic acid ameliorates paraquat–induced A549 cytotoxicity / Y.S. Kim, T. Zerin, H.Y. Song // Biol. Pharm. Bull. – 2013. – Vol. 36 (4). – P. 609–615.
15. Leeson C.P.M. Relationship between circulating n–3 fatty acid concentrations and endothelial function in early adulthood / C.P.M. Leeson, A. Mann, M. Kattenhorn [et al.]. // Eur. Heart. J. – 2002. – Vol. 23. – P. 216–222.
16. Muñoz–Muñoz J.L. Ellagic acid: characterization as substrate of polyphenol oxidase / J.L. Muñoz–Muñoz, F. Garcia–Molina, M. Garcia–Molina [et al.] // IUBMB Life. – 2009. – Vol. 61(2). – P. 171–177.
17. Nissen S.E. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT Study: a randomized controlled trial / S.E. Nissen, E. Murat Tuzcu, P. Libby [et al.]. // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 2217–2225.

18. Saba S. Ellagic acid attenuates bleomycin and cyclophosphamide–induced pulmonary toxicity in Wistar rats / S. Saba, B. Chaudhari, F. Ahmad [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2013. – Vol. 58. – P. 210–219.
19. Titov V.N. Role of intercellular body environment in pathogenesis of clinical arterial hypertension / V.N. Titov // Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal. – 2007. – Vol. 4(66). – P. 71–82.
20. Titov V.N. Essential polienoic fatty acids and arterial hypertension. Mechanism of physiologic influence / V.N. Titov, S.F. Dugin, V.A. Dmitriev [et al.] // Klinicheskaya i Laboratornaya Diagnostika. – 2006. – Vol. 11. – P. 3–12.
21. Yli–Jama P. Serum nonesterified very long–chain PUFA are associated with markers of endothelial dysfunction / P. Yli–Jama, H. E. Meyer, E. M. Hjerkinn [et al.] // Atherosclerosis. – 2002. – Vol. 164, ls. 2. – P. 275–281.

Реферат

ВЛИЯНИЕ НИФЕДИПИНА НА ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СПЕКТР ЛИПИДОВ ПОЧЕК И МИОКАРДА ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С АНГИОЛИНОМ ИЛИ ЭЛГАЦИНОМ У КРЫС С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Довгань Р. С., Брюзгина Т.С., Загородный М.И.

Ключевые слова: нифедипин, ангиолин, элгацин, артериальная гипертензия.

В жирнокислотном спектре липидов миокарда и почек крыс с артериальной гипертензией увеличивается содержание арахидоновой кислоты и суммы полиненасыщенных жирных кислот с одновременным уменьшением содержания в миокарде пальмитиновой кислоты, а в почках снижение стеариновой и олеиновой при увеличении уровня линолевой. Метаболические препараты ангиолин и элгацин у крыс с артериальной гипертензией положительно влияют на восстановление содержания жирных кислот в миокарде и почках. Нифедипин при одновременном применении с ангиолином и элгацином нормализует нарушение метаболизма эссенциальных жирных кислот в почках и в миокарде гипертензивных крыс.

Summary

INFLUENCE OF NIFEDIPINE ON FATTY ACID SPECTRUM OF LIPIDS IN KIDNEYS AND MYOCARDIUM COMBINED WITH ANGIOLIN OR ELGATSIN IN HYPERTENSIVE RATS

Dowgan R. S., Bryuzgina T. S., Zagorodnyi M. I.

Key words: Nifedipine, Angiolin, Elgatsin, arterial hypertension.

Arterial hypertension is one of the urgent problems of current medicine and pharmacology and extremely common in older age groups. Predictors of progression and complicated course of hypertension is myocardial remodelling – one of the pathogenetic components of homeostasis regulation in conditions of chronic high blood pressure. In the pathogenesis of arterial hypertension essential role is paid by impaired lipid metabolism and oxidative processes in plasma lipid and fatty acids of vascular cell membranes and myocardium.

Metabolic disturbances of saturated and unsaturated fatty acids have an adverse effect on metabolic processes: impairment of energy metabolism, structure and transport function of cell membranes. Phospholipids imbalance is primarily caused by defect of their transport into cells and lipid peroxidation. Complications accompanying AH relate not only to heart as the primary target organ for AH, but also other vital organs such as kidneys. One of markers for lesion expression in AH and efficiency of antihypertensive drugs in this pathology include fatty acid content in target organs. Studying the ratio of saturated fatty acids (SFA) and unsaturated fatty acids (USFA) 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, kidneys of WKY line rats and ISIAH line rats with arterial hypertension to serve as a control for assessing efficiency of pharmacological preparations. The aim of the study was to carry out a comparative analysis of changes in fatty acid (FA) in heart and kidneys in NISAH rat to clarify the mechanisms of cardiovascular disease and hypertension, and pharmacocorrection of hypertension with.

Materials and methods. The study was conducted on 63 rats with hypertensive (ISIAH rats) and normotensive rats (WKY rats). Blood pressure was measured by plethysmograph on the tail artery of rats and recorded in millimetres of mercury (mmHg). Fatty-acid content of lipids in the heart, kidneys of experimental rats was assessed by using gas-liquid chromatography. 9 most informative fatty acids (FA) were identified: C 14:0 myristinic acid, C 15:0 pentadecoic 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.

Results and discussion. In the spectrum of the fatty acid of kidneys and myocardium of rats with hypertension increases the content of arachidonic acid and the sum of polyunsaturated fatty acids with a simultaneous decrease in the amount of the palmitic acid in the myocardium and in the kidney and decrease of the stearic and oleic acids and increases level of the linoleic acid. Metabolic drugs Angiolin and Elgatsin when administrated to the rats with arterial hypertension positively influence to the restoration of the fatty acid content in the myocardium and kidneys. Nifedipine while the use of Angiolin and Elgatsin normalize metabolic disorder of essential fatty acids in the kidney and in the myocardium of hypertensive rats.