

О. О. Нагорна¹, Н. О. Горчакова¹, І. С. Чекман¹,
І. Ф. Бєленічев², Т. С. Брюзгіна¹

Вплив сумісного застосування квінаприлу з ангіоліном на жирнокислотний склад ліпідів плазми крові щурів із артеріальною гіпертензією

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

²Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

*Ключові слова: квінаприл, ангіолін,
артеріальна гіпертензія, жирні кислоти*

Артеріальна гіпертензія – одне з найрозповсюдженіших серцево-судинних захворювань [1]. Порівняльні дані щодо поширеності артеріальної гіпертензії (АГ), тенденції змін артеріального тиску (АТ) в європейських країнах дещо різняться. Поширеність АГ вважається близькою до 30–45 % від загальної чисельності населення, частота захворювань з віком збільшується [2]. Лікування АГ є важливою медичною проблемою. Це зумовлено перед усім тим, що підвищення артеріального тиску пов'язано зі зростанням серцево-судинних захворювань та збільшенням смертності. Сьогодні є необхідність ефективного та постійного контролю АТ. У повсякденній практиці терапевт та лікар-кардіолог регулярно здійснюють оптимальний підбір препаратів конкретному хворому, який має, крім АГ, інші захворювання [3]. Хворі з АГ потребують постійного лікування з індивідуальним добром препаратів. Для призначення антигіпертензивного препарату необхідно враховувати низку факторів, які можуть надалі вплинути на ефективність терапії (зокрема, наявність супутніх патологій, факторів ризику ураження органів-мішеней та ін.). Однією з груп лікарських засобів першої лінії, що широко ввійшли в клінічну практику, є інгібітори АПФ (іАПФ), які застосовують для лікування та профілактики АГ, серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця та ряду супутніх захворювань (цукрового діабету, нефропатії тощо). Препарати добре контролюють добовий тиск, попереджають функціональні та біохімічні зміни в органах-мішенях [4].

У зв'язку з тим, що патогенез артеріальної гіпертензії пов'язаний з розвитком оксидативного стресу, порушенням акумуляції та розподілу жирних кислот в організмі [5, 6] вважають, що в схемі лікування АГ доцільно додавати метаболічні препарати з антиоксидантною дією, які відновлюють біохімічні показники обміну речовин в органах-мішенях [7].

Одним з найактивніших іАПФ є квінаприл, що має високу спорідненість до тканинного АПФ, поліпшує ендотелійзалежну вазодилатацію, має благодійний вплив на серцевий ритм [8, 9]. Новою біологічно активною сполукою з антиоксидантною дією, що також має ендотелійпротекторну, кардіопротекторну, протиішемічну активність, є ангіолін, субстанція якого попередньо мала назву «Лізиній» [10].

Таким чином, зважаючи на можливу регуляторну роль ангіоліну як кардіопротектора, доцільним є вивчення сумісного впливу ангіоліну з квінаприлом на одну з ланок патогенезу АГ.

Мета дослідження – встановити вплив сумісного застосування квінаприлу з ангіоліном на жирнокислотний склад ліпідів плазми крові щурів з артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи. Експерименти проведено на 35 щурах обох статей, масою 180–220 г, серед яких 28 щурів лінії SHR (spontaneously hypertensive rats – спонтанно гіпертензивні щури), артеріальна гіпертензія яких за патогенезом наближається до артеріальної гіпертензії в людей, та 7 нормотензивних щурів лінії WKR. Усі дослідження на тваринах проводили відповідно до Методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗ України. Визначення рівня жирних

кислот у плазмі крові щурів проводили за допомогою методу газорідинної хроматографії [11], газохроматографічний аналіз жирних кислот здійснювали на газовому хроматографії «Цвет» – 500 (Росія) в ізотермічному режимі з полум'янізаційним детектором. Кількісну оцінку спектра жирних кислот проводили за допомогою методу нормування площин, визначали їхній уміст у відсотках, при цьому за 100 % було прийнято суму насичених жирних кислот. У спектрі жирних кислот ідентифікували 5 насичених кислот (міристинова С14:0, пентодеканова С15:0, пальмітинова С16:0, маргарінова С17:0, стеаринова С18:0) та 4 ненасичених (олеїнова С18:1, лінолева С18:2, ліноленова С18:3, арахідонова С20:4).

Щурам протягом 90 днів внутрішньоплунково через зонд вводили таблетовану масу квінаприлу (Акупро, «Пфайзер», США) у дозі 10 мг/кг [12] та таблетовану масу ангіоліну (НПО «Фарматрон», Україна) у дозі 10 мг/кг [10].

Експерименти проводили на 5 групах тварин: 1 група – нормотензивні щури; 2 група – щури з гіпертензією; 3 група – щури з гіпертензією, яким вводили ангіолін; 4 група – щури з гіпертензією, яким вводили квінаприл;

5 група – щури з гіпертензією, яким вводили ангіолін з квінаприлом.

Статистичні розрахунки проводили за допомогою спеціалізованої програми «Statplus». Отримані результати оцінювали на підставі статистичної обробки методом варіаційної статистики. Вірогідність різниці між досліджуваними показниками визначали за тестом Т'юкі, різницю між показниками вважали статистично вірогідною при $p \leq 0,05$. Тварин декапітували під хлоридно-уретановим наркозом.

Результати та їх обговорення. Результати проведеного дослідження узагальнено в таблиці. Із таблиці видно, що в гіпертензивних щурів співвідношення насичених та ненасичених ЖК відрізняється від показників нормотензивних щурів.

Уміст жирних кислот як в органах мішенях, так і в плазмі крові висвітлює виразність змін при АГ та ефективність антигіпертензивної терапії. Відомо важлива роль жирних кислот у підтримці прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та метаболічної активності, а також здійсненні енергетичного постачання [13].

У щурів з гіпертензією в плазмі крові відмічено суттєве пониження насиченості ліпідного компонента на 31,4 % порівня-

Таблиця

Жиринокислотний склад ліпідів плазми крові у нормотензивних та гіпертензивних щурів за впливу квінаприлу, ангіоліну та квінаприлу з ангіоліном, % (n = 7)

Жирна кислота	Нормотензивні щури	Щури з АГ	Щури з АГ+ ангіолін	Щури з АГ+ квінаприл	Щури з АГ+ квінаприл+ ангіолін
Міристинова	1,8 ± 0,3	1,3 ± 0,1	3,9 ± 0,1**/*	5,0 ± 0,1**/*	3,5 ± 0,5**/*
Пентодеканова	2,2 ± 0,1	2,1 ± 0,5	1,7 ± 0,3	2,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3
Пальмітинова	25,8 ± 1,5	16,7 ± 1,0*	28,1 ± 1,5**	33,0 ± 1,5**	27,5 ± 1,6**
Маргарінова	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1
Стеаринова	7,6 ± 0,7	5,9 ± 0,05*	8,1 ± 0,5**	10,6 ± 1,0**	8,7 ± 0,7**
Олеїнова	10,2 ± 1,0	8,2 ± 0,7	9,9 ± 1,0	8,3 ± 0,8	8,5 ± 0,5
Лінолева	10,4 ± 1,0	9,2 ± 0,9	15,3 ± 1,0	10,1 ± 1,0	15,0 ± 1,0
Ліноленова	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,4 ± 0,1
Арахідонова	40,6 ± 1,5	55,2 ± 1,5*	31,9 ± 1,5**/*	28,2 ± 1,5**/*	34,3 ± 1,5**/*
Σ НЖК	36,6 ± 2,0	25,1 ± 1,8*	42,3 ± 2,0**	51,7 ± 2,0**/*	41,8 ± 1,6**
Σ ННЖК	63,8 ± 2,0	74,9 ± 1,8*	57,7 ± 2,0**	48,3 ± 2,0**/*	58,2 ± 1,6**
Σ ПНЖК	51,7 ± 1,6	65,2 ± 1,5*	47,8 ± 1,6**	39,5 ± 1,8**/*	49,7 ± 1,3**

*Примітка. *p < 0,05 порівняно з нормотензивними тваринами; **p < 0,05 порівняно з тваринами з АГ; НЖК – насичені жирні кислоти; ННЖК – ненасичені жирні кислоти; ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти.*

но з показником у плазмі крові нормотензивних щурів за рахунок зменшення рівня пальмітинової кислоти на 35,3 % та стеаринової на 22,4 %. У той самий час зростає вміст арахідонової кислоти на 35,9 %, ненасичених жирних кислот на 15,8 %, поліненасичених жирних кислот на 26,3 %. Недостатній вміст насичених жирних кислот як енергетичного субстрату може призвести до порушення утворення АТФ, що спостерігається в клініці у хворих з АГ та в експериментах на щурах з АГ [15]. Для забезпечення функціонального складу клітин суттєве значення має співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот у фосфоліпідах клітинних мембран. Зростання вмісту ненасичених і поліненасичених жирних кислот свідчить про інтенсифікацію окисних процесів і зміни проникності мембран. Підвищення рівня арахідонової кислоти характерне як для АГ, так і інших патологічних процесів, може бути пов'язано з інтенсифікацією синтезу ейкозаноїдів, що посилюють проникність мембран [5]. Однією з причин збільшення вмісту арахідонової кислоти може бути підвищення її утворення в цитоплазмі клітини, а також і посилення її вивільнення з фосфоліпідів плазматичних мембран, можливо за участю фосфоліпази А₂ [6]. Результатом метаболізму арахідонової кислоти є утворення вільних радикалів, що за умов високих концентрацій цієї кислоти інтенсифікує перекисне окиснення ліпідів, що спостерігається в щурів з АГ [14]. Після 90 днів лікування ангіоліном у плазмі крові щурів зростає вміст міристинової, пальмітинової, стеаринової кислоти, знижується рівень арахідонової кислоти порівняно з показниками в плазмі крові щурів з АГ, що взаємопов'язано з антиоксидантними та кардіопротекторними властивостями сполуки. Зміни співвідношення лінолевої та арахідонової кислот викликає пониження рівня ненасичених, поліненасичених кислот та зростання насичених, що свідчить про нормалізацію окислювально-відновних та енергоутворюючих процесів. Квінаприл при 3-місячному введенні щурам викликає більше, ніж ангіолін підвищення вмісту міристинової кислоти в гіпертензивних та нормотензивних щурів. Також біль-

шим стає вміст пальмітинової, стеаринової кислот та зменшується вміст арахідонової кислоти порівняно з ангіоліном, що узгоджується з фармакодинамічними властивостями препарату, пов'язаними не тільки з активацією NO-синтази, але також інших антипроліферативних факторів [9]. За введення квінаприлу відмічено низький показник суми поліненасичених жирних кислот за рахунок зниження рівня арахідонової кислоти порівняно з контролем. Після 3 місяців введення щурам квінаприлу з ангіоліном спостерігаються зміни жирнокислотного складу ліпідів плазми крові, що подібні до дії ангіоліну. Це відбувається за рахунок відновлення співвідношення як насичених, так ненасичених і поліненасичених ЖК, при цьому вміст пальмітинової та арахідонової ЖК змінюється до рівня показників нормотензивних тварин.

Отримані результати дозволяють зробити висновок щодо позитивного впливу квінаприлу в сполученні з ангіоліном на жирнокислотний склад ліпідів плазми крові щурів з АГ, що може бути пов'язано з антиоксидантною дією останнього.

Висновки

1. За артеріальної гіпертензії в плазмі крові щурів знижується вміст пальмітинової та стеаринової, підвищується рівень арахідонової кислот. Зростають також показники суми ненасичених та поліненасичених жирних кислот та зменшується сума насичених жирних кислот.

2. 3-місячне внутрішньошлункове введення квінаприлу призводить до підвищення вмісту міристинової, пальмітинової, стеаринової кислот у плазмі крові щурів з АГ, значного пониження показників суми ненасичених і поліненасичених жирних кислот за рахунок низького вмісту арахідонової кислоти в плазмі крові порівняно з гіпертензивними і нормотензивними щурами.

3. Квінаприл за сумісного застосування з ангіоліном протягом 3 місяців у щурів з артеріальною гіпертензією має нормалізуючий вплив на жирнокислотний склад ліпідів в плазмі крові подібно до ангіоліну.

1. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 р. / G. Mancia, R. Fagart, K. Narkiewitar [et al.] // Артеріальна гіпертензія. – 2013. – № 4. – С. 62–157.
2. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries / M. Pereira, N. Lunet, A. Azevedo, H. Barras // J. Hypertens. – 2009. – V. 27. – P. 963–975.
3. Administration – time differences in effects of hypertension mediations in ambulatory blood pressure regulation / R. C. Hermida, D. E. Avala, J. R. Fernander [et al.] // Chronobiol. Int. – 2013. – V. 30, № 1–2. – P. 280–314.
4. Радченко А. Д. «Старые» и «новые» ингибиторы АПФ: портит ли старый конь борозду? / А. Д. Радченко // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 2. – С. 81–99.
5. Загородний М. І. Зміни жирнокислотного спектра 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. Adibhatea R. M. A (2) reactive oxygen species and lipid peroxidation in CNS pathologies / R. M. Adibhatea, J. F. Hatcher // BMB Rep. – 2008. – V. 41. – P. 560–561.
7. 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.
8. Nebivolol and Quinapril reduce P-Wave duration and dispersion in hypertensive patients / H. Kormaz, O. Onalan, M. Akbulat, Y. Orbay // Indian Pacing Electro physiol. – 2009. – V. 9. – P. 158–166.
9. Канорский С. Г. Преимущество терапии квинаприлом у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса с сохранной функцией выброса левого желудочка / С. Г. Канорский, В. Г. Трегубов, В. М. Покровский // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 4. – С. 31–37.
10. 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. Бухтиарова [и др.] // Экспериментальная физиология та біохімія. – 2012. – № 2. – С. 7–11.
11. Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца / Т. С. Гичка, С. Брюзгіна, Т. М. Врятник [и др.] // Укр. кардіол. журнал. – 1998. – № 7–8. – С. 50–52.
12. Lopez-Jaramillo P. Blockade of endothelial enzymes: new therapeutic targets / P. Lopez-Jaramillo, J. P. Casas // J. Hum. Hypertens. – 2002. – V. 16, Suppl 1. – P. 100–103.
13. Цветкова М. В. Роль неэстерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / М. В. Цветкова, В. Н. Хирманов, Н. Н. Забина // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 1. – С. 93–103.
14. Кольман Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К. Г. Рем: Пер. с нем. – М., 2000. – 469 с.

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

Влияние совместного применения квинаприла с ангиолином на жирнокислотный состав липидов плазмы крови у крыс с артериальной гипертензией

Одним из наиболее активных ингибиторов АПФ признан квинаприл, который обладает высоким сродством к АПФ, улучшает эндотелиальную вазодилатацию. Новым биологически активным соединением с антиоксидантным, эндотелиопротекторным, кардиопротекторным, противоишемическим эффектом является ангиолин. Цель исследования – изучение жирнокислотного состава плазмы крови у крыс с артериальной гипертензией в условиях раздельного и сочетанного применения квинаприла и ангиолина. В крови крыс со спонтанной артериальной гипертензией определяли уровень жирных кислот газохроматографическим методом. Квинаприл и ангиолин вводили внутривенно раздельно и совместно в комбинации в дозах 10 мг/кг в течение 3 месяцев. В экспериментах на крысах с артериальной гипертензией установлено понижение в плазме крови содержания пальмитиновой, стеариновой кислот, суммы насыщенных жирных кислот. В плазме возрастает уровень арахидоновой кислоты, сумма ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот. Квинаприл нормализует содержание насыщенных жирных кислот и их сумму, вместе с тем, сумма ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот значительно снижена за счет низкого содержания арахидоновой кислоты. Квинаприл при совместном введении с ангиолином, подобно ангиолину, у крыс с артериальной гипертензией оказывает нормализующее действие на жирнокислотный состав липидов плазмы крови крыс с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: квинаприл, ангиолин, артериальная гипертензия, жирные кислоты

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

Cooperative quinapril and angiotensin influence on the fatty acids content in rats blood plasma with arterial hypertension

Arterial hypertension is one of the most serious disease in the world. Changes in fatty acids blood plasma content are the important factor in the development of arterial hypertension. One of the most active ACE inhibitors now is quinapril that has a high affinity for tissue, improves endothelium-dependent vasodilatation and possesses a favourable effect on heart rate. Angiotensin is a new biologically active compound with antioxidant, endotheliumprotective, cardioprotective and antischemic effects. On the basis of the possible angiotensin regulatory role as cardioprotector, it is reasonable to study the cooperative influence of angiotensin with quinapril on one of the new aspects of arterial hypertension pathogenesis – the fatty acids content in rats blood plasma. The experiments have been performed in 35 rats of both sexes, weight 180–220 g, among which 28 spontaneous hypertensive rats (SHR), and 7 normotensive rats WKR line. Determination of fatty acids level in the rats' blood plasma has been performed by gas-liquid chromatography. Quinapril and angiotensin administered intraperitoneally separately and cooperatively, respectively, in doses of 10 mg/kg for 3 months. In experiments on rats with 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. Quinapril increased miramistic acid level in rats' blood plasma in hypertensive rats in more degree then under cooperative action with angiotensin. Quinapril increased of palmitic, stearic acids, saturated fatty acids content and decreased the level of arachidonic acid, the amount of unsaturated and polyunsaturated fatty acids significantly in both hypertensive and normotensive rats. Quinapril with angiotensin, as well as angiotensin in rats with arterial hypertension have a normalizing effect on the fatty acids content in the rats' blood plasma due to antioxidant and antiradical angiotensin properties.

Key words: quinapril, angiotensin, arterial hypertension, fatty acids

Надійшла: 14.02.2014 р.

Контактна особа: Чекман І. С., доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології та клінічної фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, буд. 34, просп. Перемоги, м. Київ, 03157. Тел.: +38 0 44 454 49 24.