

Шутка.– Івано-Франківськ, 2006. – 300 с.

*Попадинец О.Г.***Реакция структурных элементов стенки мочевого пузыря половозрелых крыс на воздействие общей глубокой гипотермии в ранние сроки**

**Резюме.** В работе представлены результаты комплексного исследования морфофункционального состояния стенки мочевого пузыря (интраорганных кровеносных сосудов, оболочек, интрамурального вегетативного сплетения) в ранние сроки постгипотермического периода (сразу после влияния холода и на 1-ые, 3-ьи сутки), которое проводилось в эксперименте на 20 половозрелых крысах-самцах, массой 160-180 г (5 животных – контрольная группа). В исследуемых структурах выявлены реактивно-деструктивные изменения.

**Ключевые слова:** мочевой пузырь, общая глубокая гипо-

*термия.**Popadynets O.G.***Urinary Bladder Wall Structural Elements Reaction of Mature Rats to the Impact of the General Deep Hypothermia During Early Terms**

**Summary.** The results of complex study of urinary bladder wall (intraorganic blood vessels, membranes, intramural vegetative plexus) morphofunctional condition during early terms of posthypothermic period (immediately after cold and during the 1<sup>st</sup>, 3<sup>d</sup> days), which was performed in the experiment at 20 mature male rats, weight 160-180 g (5 animals – control group), were presented in this work. In studied structures the reactive-destructive changes.

**Key words:** urinary bladder, general deep hypothermia.

Надійшла 19.03.2012 року.

УДК 616.12-008.331.1-08:615.225.2:57.084.1

*Пузиренко А.М., Чекман І.С., Горчакова Н.О., Брюзгіна Т.С.***Вивчення впливу антигіпертензивних та метаболітотропних препаратів на вміст насичених жирних кислот у серці щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією**

Кафедра фармакології та клінічної фармакології (зав. каф. – член-кор. НАН та НАМН України, д.мед.н., проф. І.С.Чекман) Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця

**Резюме.** Артеріальна гіпертензія (АГ) є доволі складним та багатокомпонентним в патогенетичному аспекті захворюванням. Не останню роль при цій патології відіграє жирнокислотний склад клітин. Тому актуальним завданням є пошук антигіпертензивних препаратів зі здатністю впливати на жирнокислотний склад клітин та вивчення особливостей їхньої взаємодії в комбінованій терапії АГ з метаболітотропними засобами.

У наших дослідженнях встановлено, що у гіпертензивних щурів спостерігається суттєве зниження насиченості ліпідного комплексу. Такі зміни можуть свідчити про порушення утворення АТФ, через недостатність основного для кардіоміоцитів енергетичного субстрату – насичених жирних кислот (нЖК).

При застосуванні амлодипіну, порівняно з тваринами без лікування, вірогідно підвищується рівень нЖК. Аналогічна картина спостерігається і при застосуванні бісопрололу та комбінації амлодипіну з бісопрололом, хоча для комбінації характерні більш виражені зміни у жирнокислотному складі ліпідів.

Лікування метаболітотропним засобом елгацином призводить до відновлення складу нЖК у клітинах серця. При сумісному застосуванні амлодипіну з елгацином та бісопрололу з елгацином рівні нЖК різних класів суттєво не відрізняються від дії елгацину в монотерапії.

**Ключові слова:** амлодипін, бісопролол, елгацин, спонтанна артеріальна гіпертензія, жирнокислотний склад.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Артеріальна гіпертензія широко розповсюджена в світі та є однією з головних причин смертності.

До препаратів першої черги при лікуванні АГ належать блокатори кальцієвих каналів, серед яких одне з головних місць належить амлодипіну, завдяки більш тривалій дії, про-

лонгованому періоду напіввиведення, здатності сприяти утворенню оксиду азоту і антиатеросклеротичним ефектам [5].

Селективні  $\beta$ 1-адреноблокатори, зокрема бісопролол, також належать до антигіпертензивних препаратів, що мають рівень доказовості А, зменшують смертність та частоту госпіталізацій при супутній хронічній серцевій недостатності та ішемічній хворобі серця [1].

В останні роки підходи до лікування АГ змінилися. Переваги перед монотерапією у випадках середньої та важкої АГ стали надавати комбінаціям, що складаються з 2-3 антигіпертензивних препаратів. Це дозволяє підвищити ефективність лікування за рахунок застосування лікарських засобів з різними механізмами дії. Крім того, у вигляді препаратів супроводу в схеми лікування АГ стали додавати коректори метаболізму [3, 11].

Одним з перспективних метаболітотропних препаратів вважають елгацин, який відноситься до похідних поліфенольних сполук з групи елаготанінів [8].

**Мета дослідження:** дослідити вплив амлодипіну, бісопрололу, елгацину, а також їх комбінацій на вміст насичених жирних кислот у серці щурів зі спонтанною АГ.

**Матеріал і методи дослідження**

Експеримент по визначенню здатності амлодипіну, бісопрололу, елгацину та їх комбінацій впливати на вміст нЖК у серці щурів проводили на гіпертензивних щурах обох статей лінії СІСАГ (спадково індукована стресом артеріальна гіпертензія), що отримана на основі аутобредних щурів лінії WKY [7]. В ролі нормотензивного контролю використовували щурів лінії WKY

(normotensive Wistar-Kyoto rats). Тварини утримувалися на стандартному раціоні у виварі Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, мали вільний доступ до води та їжі протягом всього експерименту.

Дослідні тварини були розділені на наступні групи: 1-а – група «інтактні тварини» (7 нормотензивних щурів лінії WKY); 2-а – контрольна група (7 гіпертензивних щурів лінії СІСАГ); 3-я – група з 7 гіпертензивних щурів лінії СІСАГ, яким вводили амлодипін в дозі 10 мг/кг; 4-а – група з 7 гіпертензивних щурів лінії СІСАГ, яким вводили бісопролол в дозі 25 мг/кг; 5-а – група з 7 гіпертензивних щурів лінії СІСАГ, яким вводили елгацин в дозі 1 мг/кг; 6-а – група з 7 гіпертензивних щурів лінії СІСАГ, яким вводили одночасно амлодипін в дозі 10 мг/кг та бісопролол 25 мг/кг; 7-а – група з 7 гіпертензивних щурів лінії СІСАГ, яким вводили одночасно амлодипін в дозі 10 мг/кг та елгацин 1 мг/кг; 8-а – група з 7 гіпертензивних щурів лінії СІСАГ, яким вводили одночасно бісопролол в дозі 25 мг/кг та елгацин 1 мг/кг; 9-а – група з 7 гіпертензивних щурів лінії СІСАГ, яким вводили одночасно амлодипін, бісопролол та елгацин в дозах 10 мг/кг, 25 мг/кг та 1 мг/кг, відповідно. Дози амлодипіну, бісопрололу та елгацину були вибрані згідно літературних даних [8,12,13,14,15]. Експеримент тривав 3 місяці. Препарати вводили внутрішньошлунково 1 раз на добу.

Визначення ЖК проводили методом газорідної хроматографії [2], принцип якого полягає в екстракції ліпідів, подальшому гідролізі та метилюванні ліпідних комплексів з наступним газохроматографічним аналізом їх жирнокислотного складу. Екстракцію ліпідів проводили за методом Фолча, гідроліз та метилювання – за методом Синяка, газохроматографічний аналіз спектру ЖК ліпідів здійснювали на газових хроматографах серії «Цвет-500» в ізотермічному режимі з полум'я-іонізаційним детектором. Кількісну оцінку спектру ЖК проводили за методом нормування площин метилюваних похідних і визначали їх вміст у відсотках. Також обчислювали суми нЖК.

У спектрі ЖК ліпідів кардіоцитів було ідентифіковано 5 насичених кислот: міристинова С 14:0, пентодеканова С 15:0, пальмітинова С 16:0, маргарінова С 17:0, стеаринова С 18:0.

Статистичну обробку даних виконано на персональному комп'ютері з використанням пакета статистичних програм Microsoft Excel 97. Вірогідність результатів оцінювали за t-критерієм Ст'юдента. Різниця вважалася вірогідною при рівні ймовірності  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження

У щурів із САГ наявні значні зміни з боку жирнокислотного складу ліпідів кардіоцитів (табл. 1). Спостерігається суттєве зниження насиченості ліпідного комплексу ( $22,3 \pm 2,2\%$  проти  $41,9 \pm 2,9\%$  у контролі,  $p < 0,05$ ), переважно за рахунок зменшення вмісту пальмітинової ( $11,0 \pm 1,9\%$  проти  $21,8 \pm 2,1\%$  у контролі,  $p < 0,05$ ) та стеаринової ЖК ( $9,5 \pm 1,5\%$  проти  $16,5 \pm 1,5\%$  у контролі,  $p < 0,05$ ). Такі зміни можуть свідчити про порушення утворення АТФ, через недостатність головного для кардіоцитів енергетичного субстрату – нЖК.

При застосуванні амлодипіну, порівняно з тваринами без лікування, вірогідно підвищується рівень нЖК з  $22,3 \pm 2,2\%$

до  $27,1 \pm 2,0\%$  ( $p < 0,05$ ) переважно за рахунок пальмітинової кислоти ( $15,2 \pm 1,3\%$  проти  $11,0 \pm 1,9\%$ ,  $p < 0,05$ ). Аналогічна картина спостерігається і при застосуванні бісопрололу та комбінації амлодипіну з бісопрололом, хоча для комбінації характерні більш виражені зміни у жирнокислотному складі ліпідів (сума нЖК –  $29,7 \pm 2,0\%$  проти  $22,3 \pm 2,2\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Лікування метаболітогнним засобом елгацином призводить до відновлення складу насичених ЖК у клітинах серця. Так, рівень головних насичених пальмітинової та стеаринової ЖК складає  $21,1 \pm 2,9\%$  і  $14,3 \pm 1,8\%$ , відповідно. Сума нЖК становить  $39,8 \pm 3,2\%$ , що відповідає контрольним величинам щурів з нормальним АТ ( $41,9 \pm 2,9\%$ ,  $p > 0,05$ ). При сумісному застосуванні амлодипіну з елгацином та бісопрололу з елгацином рівні насичених ЖК різних класів суттєво не відрізняються від дії елгацину в монотерапії. Дія потрійної терапії амлодипіном, бісопрололом та елгацином також вірогідно не відрізнялась від впливу елгацину в монотерапії на жирнокислотний склад клітин серця (відсоток нЖК складав  $41,9 \pm 3,1\%$  проти  $39,8 \pm 3,2\%$ ,  $p > 0,05$ ).

### Обговорення

Відомо, що при серцево-судинних захворюваннях спостерігаються значні зміни в жирнокислотному складі ліпідів плазми крові, що характеризуються збільшення питомої ваги нЖК та зменшенням ннЖК. Крім того, існує обернена залежність між позаклітинним та внутрішньоклітинним вмістом ЖК, тобто, чим вище концентрація ЖК в плазмі, тим менше цих ЖК міститься в клітинах органів [4,6].

Зниження кількості нЖК в клітинах серця, що ми спостерігаємо у дослідних гіпертензивних щурах лінії СІСАГ, може пояснюватися порушенням їх транспорту через мембрану. нЖК здатні проникати у клітини двома суттєво різними шляхами: за допомогою активного чи пасивного транспорту. При активній дифузії, яка в нормі є основною та найбільш ефективною, нЖК у вигляді тригліцеридів потрапляють до клітин через апоЕ/В-100-рецептори при поглинанні ліпопротеїнів дуже низької щільності. При цьому вивільнення нЖК проходить в клітині. У процесі апоЕ/В-100-ендоцитоза структура клітинної мембрани не змінюється і клітина самостійно здатна регулювати інтенсивність надходження нЖК. Натомість, пасивний транспорт нЖК клітини не здатні регулювати, він залежить тільки від концентрації в крові цих ЖК та починає використовуватись тоді, коли неможливий активний. При цьому типі надходження гідроліз тригліцеридів проходить не в клітині, а в крові. Вивільнені нЖК починають вбудовуватись в мембрану, при цьому суттєво змінюючи структуру останньої – формуються неспецифічні пори, через котрі починає відбуватися неконтрольована пасивна дифузія одно- та двовалентних катіонів за градієнтом концентрації та, як наслідок, накопичення цих електролітів у клітині. Превалювання част-

Таблиця 1. Вплив амлодипіну, бісопрололу, елгацину та їх комбінацій на вміст насичених жирних кислот в серці у щурів із САГ (M±m)

Групи тварин	Нормотензивні щури	Гіпертензивні щури	Амлодипін	Бісопролол	Амлодипін+ Бісопролол	Елгацин	Елгацин+ Амлодипін	Елгацин+ Бісопролол	Елгацин+ Амлодипін+ Бісопролол
ЖК (%)									
С 14:0	2,4±0,5	1,0±0,2	2,1±0,3	2,0±0,3	1,4±0,3	2,5±0,4	2,0±0,4	2,6±0,4	2,3±0,4
С 15:0	0,7±0,08	0,5±0,08	0,7±0,1	0,9±0,09	0,7±0,08	1,0±0,2	1,0±0,2	0,9±0,1	1,1±0,1
С 16:0	21,8±2,1	11,0±1,9*	15,2±1,3**	14,6±1,5**	16,0±1,4**	21,1±2,9**	22,1±2,5**	21,8±2,8**	22,1±1,6**
С 17:0	0,4±0,05	0,2±0,03	0,6±0,06	0,6±0,08	0,5±0,07	0,7±0,1	0,7±0,09	0,4±0,05	0,6±0,09
С 18:0	16,5±1,5	9,5±1,5*	8,7±1,1	9,1±1,2	10,3±1,6	14,3±1,8**	16,7±1,7**	15,2±1,7**	15,7±2,4**
ΣнЖК	41,9±2,9	22,3±2,2*	27,1±2,0**	27,2±1,8**	29,7±2,0**	39,8±3,2**	42,4±3,1**	41,0±2,9**	41,9±3,1**

Примітка: \* Вірогідність відносно групи «інтактні щури»; \*\* Вірогідність відносно групи щурів із САГ

ки пасивного транспорту нЖК в порівнянні з активним обумовлене порушенням функціонування апоЕ/В-100-рецепторів, що може призводити до недостатнього надходження до клітин нЖК. Таке зменшення вмісту нЖК у серці щурів із САГ корелює з гіпертригліцидемією, на фоні якої зростає тонічність судин м'язового типу і, відповідно, підвищується АТ. У свою чергу, надмірна кількість тригліцеридів в плазмі пов'язана з підвищенням ліполізму під впливом катехоламінів та, як результат, інтенсифікацією синтезу тригліцеридів в печінці [10].

Проте, гіпертригліцидемія при АГ можна розглядати і як компенсаторне підвищення енергозабезпечення клітин різних активно працюючих органів, перш за все серця, на фоні порушеного функціонування апоЕ/В-100-рецепторів, бо, як відомо, нЖК – це основне джерело енергії для клітин. Так, в мітохондріях кардіоцитів більше 70% АТФ утворюється з пальмітинової та стеаринової ЖК шляхом в-окислення. Це пояснюється тим, що мітохондрії не здатні окислювати іншої довжини ЖК. Такі ЖК підлягають окисленню в пероксисомах, при цьому АТФ не утворюється [9].

### Висновки

1. При АГ значно порушується вміст насичених жирних кислот в клітинах серця.
2. Амлодипін та бисопролол частково відновлюють рівень насичених жирних кислот, проте цей параметр не досягає нормальних величин, порівняно зі здоровими тваринами.
3. Метаболітотропний засіб елгацин, як в монотерапії, так і при сумісному застосуванні з бисопрололом та амлодипіном відновлював нормальний вміст насичених жирних кислот.

### Література

1. Борисов С.Н. Применение бисопролола в кардиологии / С.Н. Борисов, А.В. Мелехова // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 1(15). – С. 53-56.
2. Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца / Т.С. Гичка, Т.С. Брюзгина, Т.М. Вретик [и др.] // Український кардіологічний журнал. – 1998. – № 7-8. – С. 50-52.
3. Загородний М.І. Зміни проникності мембран еритроцитів та артеріального тиску у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією під впливом корвазану / М.І. Загородний // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2009. – № 2. – С. 25-28.
4. Зміни жирнокислотного складу тригліцеридів плазми крові у хворих на нестабільну стенокардію та їх динаміка під впливом статинів / В.Г. Лізогуб, О.О. Артемчук, Т.С. Брюзгіна [та ін.] // Серце і судини. – 2009. – № 3. – С. 71-76.
5. Казак Л.І. Антагоністи кальцію у фармакотерапії артеріальної гіпертензії / Л.І. Казак, І.С. Чекман, Н.Д. Реплянчук // Рациональная фармакотерапия. – 2011. – № 2(19). – С. 56-58.
6. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никольчева. – СПб: Питер Ком, 1999. – С. 18-230.
7. Патологический анализ факторов риска артериальной гипертензии и атеросклероза / А.Л. Маркель, Л.Н. Маслова, Г.Т. Шишкина [и др.]. – Новосибирск, 1992. – 72 с.
8. Сахарова Т.С. Порівняльне експериментальне вивчення кардіопротекторної активності нових рослинних антиоксидантів на основі біофлавоноїдів та дубильних речовин / Т.С. Сахарова // Клінічна фармація. – 2001. – Т.5, № 1. – С. 64-67.
9. Титов В.Н. Поглощение клетками насыщенных и полиеновых жирных кислот: фармакокинетика, фармакодинамика и механизм действия фибратов / В.Н. Титов // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2000. – № 12. – С. 3-8.
10. Титов В.Н. Липопротеины очень низкой и низкой плотности: функция, транспорт жирных кислот и диагностическое значение / В.Н. Титов // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2000. – № 11. – С. 25-32.
11. Чекман И.С. Кардиопротекторы / И.С. Чекман, Н.А. Гор-

чакова, С.Б. Французова. – К., 2005. – 203 с.

12. Additive beneficial effects of amlodipine and atorvastatin in reversing advanced cardiac hypertrophy in elderly spontaneously hypertensive rats / J.C. Lu, W. Cui, H.L. Zhang [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2009. – Vol. 36. – № 11. – P. 1110 – 1119.

13. Beneficial effects of bisoprolol on the survival of hypertensive diastolic heart failure model rats / M. Nishio, Y. Sakata, T. Mano [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2008. – Vol. 10. – № 5. – P. 446 – 453.

14. Bisoprolol and hydrochlorothiazide effects on cardiovascular remodeling in spontaneously hypertensive rats / N. Mougnot, O. Modiani, P. Lechat // Pharmacol. Res. – 2005. – Vol. 51. – № 4. – P. 359 – 365.

15. Effects of amlodipine orotate on hypertension-related complications in spontaneously hypertensive rats / S.M. Choi, J.E. Kim, B.O. Ahn [et al.] // Arzneimittelforschung. – 2006. – Vol. 56. – № 1. – P. 12 – 17.

*Пузыренко А.Н., Чекман И.С., Горчакова Н.А., Брюзгина Т.С.*

### Изучение влияния антигипертензивных и метаболитотропных препаратов на содержание насыщенных жирных кислот в сердце крыс со спонтанной артериальной гипертензией

**Резюме.** Артериальная гипертензия (АГ) является достаточно сложным и многокомпонентным в патогенетическом аспекте заболеванием. Не последнюю роль при этой патологии играет жирнокислотный состав клеток.

Поэтому актуальной задачей является поиск антигипертензивных препаратов со способностью влиять на жирнокислотный состав клеток и изучение особенностей их взаимодействия в комбинации с метаболитотропными средствами.

В наших исследованиях установлено, что у гипертензивных крыс наблюдается существенное снижение насыщенности липидного комплекса. Такие изменения могут свидетельствовать о нарушении образования АТФ, из-за недостатка основного для кардиомиоцитов энергетического субстрата – насыщенных жирных кислот (нЖК).

При применении амлодипина по сравнению с животными без лечения, достоверно повышается уровень нЖК. Аналогичная картина наблюдается и при применении бисопролола и комбинации амлодипина с бисопрололом, хотя для комбинации характерны более выраженные изменения в жирнокислотного состава липидов.

Лечение метаболитотропным средством елгацином восстанавливало состав нЖК в клетках сердца. При применении амлодипина с елгацином и бисопролола с елгацином уровни нЖК различных классов существенно не отличаются от действия елгацина в монотерапии.

**Ключевые слова:** амлодипин, бисопролол, елгацин, спонтанная артериальная гипертензия, жирнокислотный состав.

*Puzynenko A., Chekman I., Gorchakova N., Briuzgina T.S.*

### Study of Antihypertensive and Metabolic Drugs Influence on Saturated Fatty Acids Content in the Heart of Spontaneously Hypertensive Rats

**Summary.** Arterial hypertension is quite complex and pathogenetically multiaspect disease. An important role in this pathology plays a fatty acid composition of cells. Therefore, the current task is to find antihypertensive drugs capable of-time activities to influence the fatty acid composition of cells and study the peculiarities of their interaction in the combined therapy of hypertension with metabolic medicines.

We have found that hypertensive rats demonstrates essentially lower saturation lipid complex. Such changes may be stable among apologies for violation of ATP formation, due to lack of primary energy substrate for cardiomyocytes – saturated fatty acids.

Application of amlodipine compared with animals without treatment, increased level of saturated fatty acids. A similar pattern is observed when using bisoprolol and combination of amlodipine bisoprolol, although the combination is characterized by more pronounced changes in fatty acid composition of lipids.

Treatment with metabolic drug elgacin leads to recovery of saturated fatty acids in the cells of the heart. During treatment with combinations of amlodipine with elgacin and bisoprolol with elgacin level of saturated fatty acids was not significantly different from the elgacin action in monotherapy.

Надійшла 20.02.2012 року.