

ВПЛИВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ТА МЕТАБОЛІТОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЛІПІДІВ КАРДІОМІОЦИТІВ У ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

А. М. ПУЗИРЕНКО¹, І. С. ЧЕКМАН¹, Т. С. БРЮЗГІНА², Н. О. ГОРЧАКОВА¹

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна;

²Інститут проблем патології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна;
e-mail: a.puzurenko@ukr.net

Зміни в жирнокислотному складі ліпідів – важливий фактор у розвитку артеріальної гіпертензії. Тому дослідження ролі жирнокислотного спектра ліпідів крові і тканин в розвитку артеріальної гіпертензії та пошук ефективних метаболітотропних засобів та антигіпертензивних препаратів, які додатково мали б здатність впливати на склад жирних кислот ліпідів клітин, становить особливий інтерес. У проведених дослідженнях встановлено, що в щурів із гіпертензією істотно знижена кількість насичених жирних кислот (нЖК) ліпідів кардіоміоцитів і підвищений вміст ненасичених жирних кислот (ннЖК). За застосування амлодипіну вірогідно підвищується рівень нЖК, а рівень ннЖК має тенденцію до зниження. Аналогічна картина спостерігається і в разі застосування бісопрололу та комбінації амлодипіну з бісопрололом, хоча для комбінації характерні вираженіші зміни в жирнокислотному складі ліпідів кардіоміоцитів. Елгацин відновлює склад жирних кислот (ЖК) ліпідів кардіоміоцитів. За сумісного застосування амлодипіну з елгацином та бісопрололу з елгацином рівні ЖК різних класів істотно не відрізняються від дії елгацину за монотерапії. Це дослідження демонструє модифікацію жирнокислотного складу ліпідів кардіоміоцитів щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією. Досліджувані препарати виявляють нормалізуючий вплив на співвідношення нЖК і ннЖК в кардіоміоцитах щурів з артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: жирнокислотний склад ліпідів, насичені та ненасичені жирні кислоти, амлодипін, бісопролол, елгацин, міокард, спонтанна артеріальна гіпертензія.

Проблема серцево-судинної патології вже давно знаходиться в центрі уваги клініцистів та дослідників, і актуальність її не знижується. Незважаючи на великі успіхи в профілактиці та лікуванні цієї групи захворювань, низка невирішених питань патогенезу заважає раціональному застосуванню засобів профілактики та патогенетичної терапії.

Так, існують доволі складні відношення між ліпідним та жирнокислотним складом їжі, крові, тканин і розвитком, наприклад, атеросклерозу та артеріальної гіпертензії [1].

Жирні кислоти (ЖК) відіграють важливу роль у перебігу різноманітних процесів у клітинах. Наприклад, насичені жирні кислоти (нЖК) є основним енергетичним субстратом для кардіоміоцитів. Завдяки своїй здатності підвищувати ненасиченість ацильних ланцюгів фосфоліпідів, знижувати мікров'язкість плазматичних мембран клітин та підвищувати їхню текучість ненасичені жирні кисло-

ти (ннЖК) є важливим фактором регулювання проникності мембран, нормального функціонування мембранозв'язаних протеїнів. Крім того, від забезпеченості організму ннЖК залежить інтенсивність синтезу різних класів ейкозаноїдів.

Існує велика кількість доказів, які доводять зв'язок низки серцево-судинних захворювань, у тому числі артеріальної гіпертензії (АГ), із жирнокислотним складом ліпідів плазми [2]. Проведені дослідження *in vivo* на щурах, і дані, одержані під час обстеження людей, засвідчують, що збільшення рівня ннЖК у плазмі крові призводить до підвищення артеріального тиску. Ці зміни можуть бути обумовленими здатністю ннЖК стимулювати α_1 -адренорецептори судин, спричинювати зменшення активності NO-синтази, підсилювати проліферативну активність гладеньком'язових клітин стінки судин, блокувати роботу Na^+ - K^+ -АТРази, що зумовлює підвищення вмісту внутрішньоклітинного Ca^{2+} та судинного то-

нусу, а також здатністю нЖК потенціювати оксидативний стрес [3].

Крім того, існує обернена залежність між позаклітинним та внутрішньоклітинним вмістом ЖК [4]. Це може мати важливу роль. Наприклад, коли наявна гіпертригліцеридемія, може порушуватись транспорт ЖК крізь мембрану. Це пояснюється тим, що за активної дифузії, яка в нормі є основною та найефективнішою, нЖК у вигляді тригліцеролів потрапляють до клітин через апоЕ/В-100-рецептори під час поглинання ліпопротеїнів дуже низької щільності. При цьому вивільнення нЖК проходить у 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 здатен регулювати, він залежить тільки від концентрації ЖК в крові. За цього типу транспортування гідроліз тригліцеролів проходить не в клітині, а в крові. Вивільнені нЖК починають вбудовуватись у мембрану, при цьому суттєво змінюючи структуру останньої – формуються неспецифічні пори, крізь котрі починає відбуватися неконтрольована пасивна дифузія одно- та двовалентних катіонів за градієнтом концентрації [5].

У першу чергу, цей факт може мати важливе значення стосовно функціонування кардіоміоцитів, як основної мішені при АГ. Тому особливий інтерес має дослідження ролі жирнокислотного спектра ліпідів у розвитку АГ і пошук ефективних метаболітотропних засобів та антигіпертензивних препаратів, які додатково мали б здатність впливати на склад ЖК у кардіоміоцитах.

Застосування блокаторів кальцієвих каналів у клінічній практиці різко збільшилося за останні роки. Вони посідають одне з провідних місць у структурі призначень лікарями, а також за об'ємами продажу. Це обумовлено їхньою вазодилатуючою, антиішемічною, антиангінальною, антиаритмічною, нефрон- та ангіопротекторною активністю, антиатерогенною та антиагрегатною дією, а також доброю переносимістю, що сприяє широкому застосуванню цих препаратів для лікування АГ, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, аритмій [6].

Враховуючи результати багатьох клінічних досліджень, закордонні та вітчизняні кардіологи для лікування АГ надають перевагу пролонгованим блокаторам кальцієвих

каналів дигідропіридинового ряду. Серед останніх найчастіше в клінічній практиці призначають амлодипін, який пройшов багато клінічних рандомізованих досліджень. У ході цих клінічних випробувань переконливо продемонстровано ефективні гіпотензивні, антиангінальні, антиатерогенні властивості препарату, здатність виявляти органопротекторну, антиоксидантну дію та поліпшувати прогнози при серцево-судинних захворюваннях [6].

Препарат відповідає всім вимогам найсучасніших антигіпертензивних лікарських засобів, не впливає на атривентрикулярну провідність, переважно впливає на судини (коефіцієнт селективності судини/серце складає 80). Амлодипін виявляє поступовий початок дії, рівномірно виражений (включаючи нічний час та ранкові години) гіпотензивний ефект, який триває понад 24 години, що дає можливість надійно контролювати рівень артеріального тиску та його коливання протягом доби за одноразового прийому препарату, запобігати розвитку нічних та ранкових піків підйому артеріального тиску [6].

У більшості країн β -адреноблокатори (β -АБ) займають одне з перших місць серед найчастіше призначаємих лікарських засобів при серцево-судинних захворюваннях. Завдяки їхній здатності виявляти антиангінальний, антиаритмічний, антигіпертензивний ефекти, β -АБ застосовуються при хронічній серцевій недостатності, стенокардії, тахіаритміях, АГ, інфаркті міокарда [7].

Не дивлячись на велику кількість β -АБ, з точки зору доказової медицини всього чотири препарати можна вважати засобами першого ряду для тривалого застосування при серцево-судинних захворюваннях – бісопролол, небіволлол, карведілол, метопролол. Одне з провідних місць серед них посідає бісопролол. Кардіоселективність цього сучасного лікарського засобу (здатність впливати на β_2/β_1 -адренорецептори) складає 1/75. Бісопролол не виявляє внутрішню симпатоміметичну активність і властивість до вазодилатації. Цей препарат займає міцні позиції під час ведення хворих на АГ в поєднанні з аритміями, ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою недостатністю [7].

В останні роки погляди щодо лікування АГ змінилися. Перевагу перед монотерапією в разі середньої та важкої АГ стали надавати комбінованій терапії, що включає, як правило, 2–3 антигіпертензивні препарати. Це дозволяє підвищити ефективність лікування

за рахунок застосування лікарських засобів із різним механізмом дії. Крім того, як препарати супроводу в схеми лікування АГ стали додавати метаболітотропні засоби – численна група різноманітних лікарських засобів, дія яких базується на відновленні біохімічних реакцій обміну речовин, що порушуються патологічним процесом. Вони можуть бути засобами замісної та регулюючої терапії, застосовуватися із профілактичною і лікувальною метою.

Одним із таких перспективних метаболітотропних препаратів вважають елгацин, який належить до похідних поліфенольних сполук із групи елаготанінів. Елгацин розроблений вченими Національного фармацевтичного університету разом зі співробітниками ЗАТ НВЦ Борщагівський ХФЗ (патент України на винахід № 64074 «Кардіопротекторний антиоксидантний засіб «Елгацин» від 15.06.2005 р.). На сьогодні для елгацину завершено доклінічні дослідження як кардіопротектора і на розроблений препарат (таблетки «Елгацин») одержано дозвіл проводити клінічні випробування [8, 9].

Метою дослідження було визначення біохімічних змін жирнокислотного складу ліпідів кардіоміоцитів щурів зі спонтанною АГ та можливостей його корекції амлодипіном, бісопрололом, елгацином, а також їх комбінаціями.

Матеріали і методи

У досліджах використовували субстанції амлодипіну (Glochem Industries Limited, India), бісопрололу (ЗАТ НВЦ Борщагівський ХФЗ, Україна) та елгацину (ЗАТ НВЦ Борщагівський ХФЗ, Україна).

Нормотензивні щури лінії WKY (normotensive Wistar-Kyoto rats) та щури зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) [10], яких виведено на основі інбредних тварин лінії WKY, обох статей були надані віварієм Національного медичного університету. Тварин утримували в приміщенні з постійною температурою (23–25 °С) та достатнім природним освітленням. Щури мали вільний доступ до стандартного раціону харчування та води. Всі експериментальні дослідження проводили з дотриманням етичних норм (Directive 86/609/ЕЕС) та з дозволу етичної комісії Національного медичного університету (Експертний висновок № 62 від 05.IV.2012).

Дослідних тварин було поділено на 9 груп (в кожній групі по 7 щурів): 1) контроль 1 – нормотензивні щури лінії WKY; 2) конт-

роль 2 – щури із САГ; 3) піддослідна група № 1 – щури із САГ, що отримували 10 мг/кг/день амлодипіну; 4) піддослідна група № 2 – щури із САГ, що отримували 25 мг/кг/день бісопрололу; 5) піддослідна група № 3 – щури із САГ, що отримували 1 мг/кг/день елгацину; 6) піддослідна група № 4 – щури із САГ, що отримували з метою лікування одночасно 10 мг/кг/день амлодипіну та 25 мг/кг/день бісопрололу; 7) піддослідна група № 5 – щури із САГ, що отримували одночасно 10 мг/кг/день амлодипіну та 1 мг/кг/день елгацину; 8) піддослідна група № 6 – щури із САГ, що отримували одночасно 25 мг/кг/день бісопрололу та 1 мг/кг/день елгацину; 9) піддослідна група № 7 – щури із САГ, що отримували одночасно 10 мг/кг/день амлодипіну, 25 мг/кг/день бісопрололу та 1 мг/кг/день елгацину.

Препарати вводили один раз на добу за допомогою орогастрального зонда протягом трьох місяців. Після ентерального введення досліджуваних речовин, до їжі тварин допускали через 4 години.

Газохроматографічне визначення ЖК ліпідів у тканинах. Наважку тканини (міокарда) кількістю 0,3–0,5 г поміщали в гомогенізатор, одержаний гомогенат переносили в мірну пробірку об'ємом 10 мл із притертою пробкою та заливали екстрагуючою сумішшю. Загальні ліпіди тканини екстрагували (на основі методу Фолча) хлороформ-метаноловою сумішшю (5 мл у співвідношенні 2 : 1) протягом 30 хв у холодильнику [11]. Для кращого розподілу фаз додавали 1 мл дистильованої води. Далі піпеткою Пастера відбирали нижню хлороформну фазу. Для повної реакції етап екстракції повторювали двічі. Об'єднані хлороформні екстракти концентрували випаровуванням до об'єму однієї краплі під струменем газоподібного азоту при температурі 45 °С на водяній бані. До сухого осаду ліпідів додавали 5 мл 1%-го розчину H_2SO_4 в метанолі та переносили розчин у скляну ампулу ємністю 10 мл. Після запаювання ампули проводили гідроліз та метилювання (на основі методу Синяка) в термостаті при 85 °С протягом 20 хв [12]. Екстракцію метильованих жирних кислот проводили двічі гексан-ефірною сумішшю (у співвідношенні 1 : 1) в кількості 5 мл. Для розподілу фаз додавали 1 мл дистильованої води. Верхню фазу відбирали піпеткою Пастера. Об'єднані екстракти випарювали досуха в потоці газоподібного азоту при 45 °С на водяній бані. Сухий осад розчиняли в 40–50 мкл чистого гексану та поміщали у випарювач хроматографа в кількості 5 мкл. Газохроматографічний

аналіз спектра жирних кислот ліпідів здійснювали на газовому хроматографі серії «Цвет-500» (Росія) в ізотермічному режимі з полум'яно-іонізуючим детектором. Для визначення спектра ЖК використовували скляну колонку (3 м на 3 мм), заповнену фазою 5%-го поліетиленгліколь сукцинату на хроматроні N-AW-HMDS (зернування 0,125–0,16 мм), температура колонки – 190 °С, температура випарювача – 250 °С, витрати азоту та водню – 35 мл/хв, витрати повітря – 200 мл/хв, швидкість діаграмної стрічки – 240 мм/год, чутливість шкали підсилювача – 10^{-7} А, об'єм проби, що вводилася, – 3–5 мкл, тривалість аналізу – 20 хв. Ідентифікували ЖК за піками на газовій хроматограмі, порівнюючи час їх утримання з часом утримання піків стандартних чистих речовин з відомим якісним та кількісним складом. Кількісну оцінку спектра ЖК проводили методом нормування площин піків метильованих похідних жирних кислот та визначали їхній склад у відсотках. Похибка становила $\pm 10\%$.

У спектрі ЖК ліпідів кардіоміоцитів було ідентифіковано 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).

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми MS Excel 97. Розраховували середнє арифметичне значення (M), середнє квадратичне відхилення, похибку середньої арифметичної (m); одержані результати представляли у вигляді $M \pm m$. Вірогідність різниці між кількісними показниками двох вибірових сукупностей оцінювали за t -критерієм Стьюдента за нормального розподілу ознак. Відмінності між показниками, що порівнювалися, вважали вірогідними за рівня значимості $P < 0,05$.

Результати та обговорення

У щурів із САГ встановлено значні зміни жирнокислотного складу ліпідів кардіоміоцитів (табл. 1). Спостерігається статистично вірогідне зниження вмісту нЖК ліпідів ($22,3 \pm 2,2$ проти $41,9 \pm 2,9\%$ у контролі), переважно за рахунок зменшення вмісту пальмітинової ($11,0 \pm 1,9$ проти $21,8 \pm 2,1\%$ у контролі) та стеаринової ЖК ($9,5 \pm 1,5$ проти $16,5 \pm 1,5\%$ у контролі). Натомість вміст олеїнової ($10,1 \pm 1,3$ проти $6,0 \pm 0,6\%$ у контролі), лінолевої ($20,3 \pm 1,8$ проти $16,1 \pm 2,1\%$ у контролі) та арахідонової кислот ($47,0 \pm 4,6$ проти $35,7 \pm 3,8\%$ у контролі)

вірогідно підвищується, з чим пов'язано зростання суми нЖК ($78,6 \pm 5,4$ проти $57,8 \pm 4,8\%$ у контролі).

Амлодипін у тварин із САГ порівняно з тваринами без лікування вірогідно підвищує рівень нЖК з $22,3 \pm 2,2$ до $27,1 \pm 2,0\%$ переважно за рахунок пальмітинової кислоти ($15,2 \pm 1,3$ проти $11,0 \pm 1,9\%$). Рівень нЖК має тенденцію до зниження ($72,9 \pm 5,8$ проти $78,6 \pm 5,4\%$). Така сама спрямованість дії спостерігається і у разі застосування біспрололу та комбінації амлодипіну з біспрололом, хоча для комбінації характерні вираженіші зміни в жирнокислотному складі ліпідів (сума нЖК – $29,7 \pm 2,0$ проти $22,3 \pm 2,2\%$ та ннЖК – $71,5 \pm 4,0$ проти $78,6 \pm 5,4\%$).

Елгацин призводить до відновлення складу ЖК. Так, рівень головних насичених пальмітинової та стеаринової ЖК відповідно складає $21,1 \pm 2,9$ і $14,3 \pm 1,8\%$, а рівень ненасичених олеїнової, лінолевої та арахідонової кислот – $6,9 \pm 0,7$; $15,1 \pm 1,7$ і $38,0 \pm 3,1\%$ відповідно. Сума нЖК становить $39,8 \pm 3,2\%$, ннЖК – $60,7 \pm 4,0\%$, що відповідає контрольним величинам щурів із нормальним артеріальним тиском ($41,9 \pm 2,9$ і $57,8 \pm 4,8\%$ відповідно). За сумісного застосування амлодипіну з елгацином та біспрололу з елгацином, рівні ЖК різних класів істотно не відрізняються від дії елгацину в монотерапії. Дія потрійної терапії амлодипіном, біспрололом та елгацином також вірогідно не відрізняється від впливу елгацину в монотерапії на жирнокислотний склад ліпідів кардіоміоцитів (відсоток нЖК складає $41,9 \pm 3,1$ проти $39,8 \pm 3,2\%$ та ннЖК – $58,2 \pm 1,8$ проти $60,7 \pm 4,0\%$).

У проведених експериментальних дослідженнях спостерігається збільшення вмісту ннЖК ліпідів кардіоміоцитів щурів із САГ. Це пояснює інтенсифікацію реакцій пероксидного окислення ліпідів у клітинах, зменшення стійкості мембран, порушення їхньої проникності, зміни нормально-го функціонування мембранних каналів та рецепторів, більш легке руйнування клітин за дії пошкоджуючих факторів.

Ці результати є схожими з показниками осмотичної резистентності еритроцитів у щурів із гіпертензією, одержаними в наших попередніх дослідках та за проведення аналізу ультраструктури фрагментів міокарда цих тварин [13, 14].

Зменшення кількості нЖК, що спостерігається в дослідних щурів із САГ, може пояснити дефіцит енергетичного суб-

Вплив амлодипіну, бісопрололу, елгацину та їх комбінацій на жирнокислотний склад ліпідів кардіоміоцитів у щурів із САГ ($M \pm m$; $n = 7$)

ЖК, %	Контроль 1	Контроль 2	Амлодипін	Бісопролол	Амлодипін + бісопролол	Елгацин	Амлодипін + елгацин	Бісопролол + елгацин	Амлодипін + бісопролол + елгацин
C14:0	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**
C15:0	0,7±0,1	0,5±0,1*	0,7±0,1	0,9±0,1**	0,7±0,1	1,0±0,2*/**	1,0±0,2*/**	0,9±0,1**	1,1±0,1*/**
C16:0	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**
C17:0	0,4±0,1	0,2±0,1*	0,6±0,1*/**	0,6±0,1*/**	0,5±0,1*/**	0,7±0,1*/**	0,7±0,1*/**	0,4±0,1**	0,6±0,1*/**
C18:0	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**
C18:1	6,0±0,6	10,1±1,3*	8,7±1,2*	9,2±1,5*	9,0±1,6*	6,9±0,7**	6,7±1,3**	7,2±1,4**	6,5±0,8**
C18:2	16,1±2,1	20,3±1,8*	19,3±2,1	18,0±1,1	19,5±2,4	15,1±1,7**	16,4±1,6**	16,3±1,5**	16,1±1,9**
C18:3	0,4±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1	0,6±0,1*/**	0,3±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,2±0,1*/**
C20:4	35,7±3,8	47,0±4,6*	44,2±4,8*	45,0±4,2*	42,3±3,1**	38,0±3,1**	34,0±3,2**	35,2±3,5**	35,4±3,2**
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**
ΣннЖК	57,8±4,8	78,6±5,4*	72,9±5,8*	73,2±4,2*	71,5±4,0*	60,7±4,0**	57,5±5,3**	59,2±3,4**	58,2±1,8**

* Вірогідність відносно контролю 1 ($P < 0,05$), ** Вірогідність відносно контролю 2 ($P < 0,05$).

страту в кардіоміоцитах при АГ та накопичення продуктів анаеробного гліколізу, що підтверджується нашими дослідженнями щодо рівня АТР та лактату в кардіоміоцитах [15].

Як засвідчують результати інших досліджень, не менш важливу роль у розвитку АГ відіграють зміни у складі ЖК не тільки кардіоміоцитів, а й еритроцитів та гладеньком'язових клітин судин. Одержані результати в переважній більшості мають однакову спрямованість, відрізняючись лише за деякими окремими ЖК [16–18].

Одним із можливих механізмів, за допомогою якого амлодипін та бисопролол реалізують свій вплив на склад ЖК ліпідів – здатність зменшувати вхід іонів Ca^{2+} всередину клітини, що виконує роль тригера багатьох внутрішньоклітинних процесів (наприклад, кальцій бере участь в активуванні фосфоліпази A_2). Вираженішу дію амлодипіну на вміст ЖК можна пояснити прямим блокуючим впливом на кальцієві канали, натомість як бисопролол впливає на інтенсивність входу іонів Ca^{2+} всередину клітини опосередковано через блокування β_1 -адренорецепторів.

На нашу думку, елгацин нормалізує вміст ЖК у кардіоміоцитах завдяки прямому атирадикальному ефекту, який обумовлений наявністю фенольних гідроксильних угруповань та стабільністю структури елагової кислоти, а також протекторного впливу на ензими, що беруть участь у рециркулюванні внутрішньоклітинного пулу глутатіону, за рахунок того, що рухомі атоми водню в складі фенольних гідроксилів, в першу чергу, є донаторами водню для ензимів, залежних від NADPH.

Результати інших досліджень також свідчать про здатність амлодипіну та елагової кислоти впливати на рівень ЖК у плазмі крові, щодо бисопрололу – даних в літературі не знайдено [19, 20].

На сьогодні встановлений нами факт впливу амлодипіну, бисопрололу та елгацину на склад ЖК ліпідів кардіоміоцитів у щурів із САГ та пояснення можливих механізмів реалізації цього впливу потребує подальшого детальнішого дослідження.

Отже, при АГ значно порушується жирнокислотний склад ліпідів кардіоміоцитів: спостерігається зниження кількості нЖК та збільшення вмісту ннЖК. Амлодипін вірогідно підвищує рівень нЖК, а рівень ненасичених має тенденцію до зниження. Така сама спрямованість дії спостерігається і у разі застосування бисопрололу та комбінації

амлодипіну з бисопрололом, хоча для комбінації характерні вираженіші зміни в жирнокислотному складі ліпідів кардіоміоцитів. Елгацин призводить до відновлення складу ЖК ліпідів кардіоміоцитів. У разі сумісного застосування амлодипіну з елгацином та бисопрололу з елгацином рівні ЖК різних класів суттєво не відрізняються від дії елгацину за монотерапії.

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ И МЕТАБОЛИТОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИПИДОВ КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС СО СПОНТАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*А. Н. Пузыренко¹, И. С. Чекман¹,
Т. С. Брюзгина², Н. А. Горчакова¹*

¹Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина;

²Институт проблем патологии

Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца, Киев, Украина;

e-mail: a.puzynenko@ukr.net

Изменения жирнокислотного состава липидов – важный фактор в развитии артериальной гипертензии. Поэтому исследование роли жирнокислотного спектра липидов крови и тканей в развитии артериальной гипертензии и поиск эффективных метаболитотропных средств и антигипертензивных препаратов, которые дополнительно обладали бы способностью влиять на состав жирных кислот (ЖК) липидов клеток представляет особый интерес. В проведенных исследованиях установлено, что у крыс с артериальной гипертензией наблюдается значительное снижение количества насыщенных жирных кислот (нЖК) липидов кардиомиоцитов и повышение содержания ненасыщенных жирных кислот (ннЖК). При применении амлодипина достоверно повышается уровень нЖК, а уровень ннЖК имеет тенденцию к снижению. Аналогичная картина наблюдается и при использовании бисопролола, и комбинации амлодипина с бисопрололом, хотя для комбинации характерны более выраженные изменения в жирнокислотном составе липидов кардиомиоцитов. Элгацин восстанавливает нормальный состав ЖК в кардиомиоцитах. При совместном применении амлодипина с элгацином и бисопролола с элгацином, уровни ЖК различных классов существенно не отличаются от действия элгацина при монотерапии. Данное исследование

демонструє модифікацію жирнокислотного складу ліпідів кардіомиоцитів крыс со спонтантною артеріальною гіпертензією. Ісследуємі препарати проявляють нормалізуюче впливання на соотношення нЖК і ннЖК в кардіомиоцитах крыс с артеріальною гіпертензією.

Ключевые слова: жирнокислотный состав липидов, насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, амлодипин, бисопролол, элгацин, миокард, спонтанная артериальная гипертензия.

INFLUENCE OF ANTIHYPERTENSIVE AND METABOLIC DRUGS ON FATTY ACIDS CONTENT OF LIPIDS IN CARDIOMYOCYTES OF RATS WITH SPONTANEOUS HYPERTENSION

A. M. Puzyrenko¹, I. S. Chekman¹,
T. S. Bruzgina², N. O. Gorchakova¹

¹ O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine;

² Institute for Problems of Pathology of O. O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine;
e-mail: a.puzyrenko@ukr.net

Changes in fatty acid composition of lipids are an important factor in the development of arterial hypertension. Therefore, this is very important to research the role of fatty acid spectrum of the blood and tissues in the development of hypertension. The search for effective metabolic drugs and antihypertensive drugs which would have the additional ability to influence the fatty acid composition of lipids in cells is also important today. We have found that hypertensive rats demonstrate the essential decrease of the amount of saturated fatty acids (sFA) and high content of unsaturated fatty acids (usFA). Application of amlodipine increases the level of sFA compared with animals without treatment and the level of usFA tends to decrease. A similar pattern is observed when using bisoprolol and combination of amlodipine with bisoprolol, although the combination is characterized by more significant changes in FA composition of lipids in cardiomyocytes. Treatment with metabolic drug elgacin leads to full recovery of saturated and unsaturated fatty acids in the cardiomyocytes. During the treatment with combinations of amlodipine with elgacin and bisoprolol with elgacin the level of both types of AF was not significantly different from the elgacin action in monotherapy. This study demonstrates the modification of the FA composition of lipids in cardiomyocytes of the

spontaneously hypertensive rats. The investigated drugs exhibit a normalizing influence on the ratio between sFA and usFA in cardiomyocytes of the hypertensive rats.

Key words: fatty acid composition of lipids, saturated and unsaturated fatty acids, amlodipine, bisoprolol, elgacin, myocardium, spontaneous hypertension.

1. Rousseau D., Helies-Toussaint C., Raederstorff D. et al. // Mol. Cell Biochem. – 2001. – **225**. – P. 109–119.
2. Zicha J., Kunes J., Devynck M. A. // Am. J. Hypertens. – 1999. – **12**. – P. 315–331.
3. Sarafidis P. A., Bakris G. L. // J. Hum. Hypertens. – 2007. – **21**. – P. 12–19.
4. Лізогуб В. Г., Артемчук О. О., Брюзгіна Т. С. та ін. // Серце і судини. – 2009. – № 3. – С. 71–76.
5. Титов В. Н. // Клин. и лаб. диагностика. – 2000. – № 11. – С. 25–32.
6. Пузиренко А. М., Горчакова Н. О., Чекман І. С., Довгань Р. С. // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2012. – № 3. – С. 30–34.
7. Пузиренко А. М., Загородний М. І., Горчакова Н. О. // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2012. – № 1. – С. 9–12.
8. Яковлева Л. В., Івахненко О. К., Сахарова Т. С. // Клін. фармація. – 2004. – **8**, № 3. – С. 41–44.
9. Яковлева Л. В., Сахарова Т. С. // Вісник Вінницького нац. мед. ун-ту. – 2007. – № 11 (2). – С. 801–802.
10. Маркель А. Л., Маслова Л. Н., Шишкина Г. Т. и др. Патофизиологический анализ факторов риска артериальной гипертензии и атеросклероза. – Новосибирск, 1992. – 72 с.
11. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G. H. // J. Biol. Chem. – 1957. – **226**. – P. 497–509.
12. Синяк К. М., Оргель М. Я., Крук В. И. // Лаб. дело. – 1976. – № 1. – С. 37–41.
13. Пузиренко А. М., Горчакова Н. О., Антоненко Л. І., Чекман І. С. // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2011. – № 2. – С. 30–33.
14. Puzyrenko A. M., Kuftyreva T. P., Gorchakova N. O. et al. // J. Int. Sci. Public.: Materials, Methods and Technologies. – 2012. – **6**. – P. 351–358.
15. Пузиренко А. М., Чекман І. С., Горчакова Н. О., Беленічев І. Ф. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2. – С. 31.
16. Novgorodtseva T. P., Kantur T. A., Karaman Y. K. et al. // Lipids Health Dis. – 2011. – **10**. – P. 18–22.

17. *Daly M. M.* // *Circ. Res.* – 1972. – **31.** – P. 410–416.
18. *Oliveira T. R., Lamy M. T., De Paula U. M. et al.* // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2009. – **42.** – P. 844– 853.
19. *Mason R. P., Walter M. F., Trumbore M. W. et al.* // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 1999. – **31.** – P. 275–281.
20. *Devipriya N., Sudheer A. R., Vishwanathan P., Menon V. P.* // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2008. – **22.** – P. 101–112.

Отримано 16.12.2012