

© Довгань Р. С.

УДК 577. 115. 3:[616. 12+616. 36]-018:616.

Довгань Р. С.

ВПЛИВ НІФЕДИПІНУ ПРИ СУМІСНОМУ ЗАСТОСУВАННІ З КВЕРЦЕТИНОМ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СПЕКТР ЛІПІДІВ КАРДІОМІОЦИТІВ У ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

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

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

Вступ. Внаслідок неефективного лікування артеріальної гіпертензії (АГ) підвищується ризик виникнення ускладнень, як інфаркт міокарда, інсульт, хронічна ниркова недостатність, що обумовлює значні медичні, соціальні та економічні проблеми [1,7].

Проведені дослідження свідчать, що ефективне лікування АГ призводить до зниження артеріального тиску, зменшує ризик виникнення ускладнень і збільшує тривалість життя пацієнтів [2].

Співвідношення насичених (НЖК) та ненасичених (ННЖК) жирних кислот у біологічних мембранах організму, шляхи метаболізму і зміни, які виникають при захворюваннях серцево-судинної системи мають істотне теоретичне та практичне значення для вивчення механізмів розвитку та пошуку нових методів діагностики та лікування АГ [12].

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 дигідроперидинів є ніфедипін. Антагоністи кальцію поліпшують також функцію ендотелію судин [13].

У попередніх дослідженнях встановлено, що найбільших змін в кардіоміоцитах щурів з АГ зазнають мітохондрії, які невпорядковано розташовуються по цитоплазмі, різняться за розмірами, набувають неправильної форми, гіпертрофовані, набряклі. Канальці саркоплазматичної сітки та Т-системи мають мозаїчність, головним чином своїми розмірами: від невеликих до розширених канальців. Має місце порушення ультраструктури гемомікроциркуляторного русла з розвитком гіпоксії та трофіки міокарда. зазнають специфічні передсерді гранули, кількість яких різко зменшена. Переважання гранул III типу, тобто дифундуючих, на фоні зменшення розмірів гранул I та II типу, а також наявність значного числа фагосом в ділянках розташування гранул свідчить про порушення процесів синтезу та секреції передсердного натрійуретичного пептиду. Застосування периндоприлу сприяє відновленню ультраструктурних показників, що

характеризують міофібрили та мітохондрії, хоча повністю не запобігають розвитку їх змін [5,6].

Зміни в органах мішенях при застосуванні антигіпертензивного препарату ніфедипін у щурів з АГ вивчено недостатньо. Тому в плані продовження досліджень фармакології серцево-судинних лікарських засобів на кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця доцільно вивчити вплив антигіпертензивних лікарських засобів на органи мішені у щурів з АГ при тривалому застосуванні, зокрема у спектрі жирних кислот [3,4].

У зв'язку з цим, **метою дослідження** було вивчення зміни жирнокислотного спектру ліпідів серця щурів з АГ при сумісному застосуванні ніфедипіну разом з кверцетином методом газорідної хроматографії.

Об'єкт і методи дослідження. Досліди проведені на 45 щурах з них 36 щурів з АГ лінії НІСАГ масою 200 – 300 гр., та 9 нормотензивних, які утримувались в віварії НМУ ім. О. О. Богомольця. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Тварин поділили на 4 групи: 1 група – 9 нормотензивних щурів, 2 група – 9 щурів з АГ, 3 група – 9 щурів з АГ – яким вводили ніфедипін (20 мг/кг). 4 група – 9 щурів з АГ – яким вводили ніфедипін (20 мг/кг) + кверцетин (20 мг/кг) протягом 1 місяця. 5 група – 9 щурів з АГ – яким вводили кверцетин (20 мг/кг).

У спектрі жирних кислот (ЖК) ліпідів ідентифікували 9 найбільш інформативних ЖК: С 14:0 міристинову, С 16:0 пальмітинову, С 17:0 маргарінову, С 18:0 стеаринову – насичені, С 16:1 пальмітоолеїнову, С 18:1 олеїнову, С 18:2 лінолеву, С 18:3 ліноленову, С 20:4 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.

Тканини серця гомогенізували у фізіологічному розчині, підготовку біологічного матеріалу і

**Вплив ніфедипіну при сумісному застосуванні з
кверцетином на жирнокислотний склад ліпідів
кардіоміоцитів**

Таблиця відповідно. Кверцетин при застосуванні у щурів з АГ збільшував суму насичених ЖК з $26,7 \pm 1,8\%$ до $30,4 \pm 1,8$, та суми ненасичених ЖК і поліненасичених ЖК зменшувалися з $73,3 \pm 1,8\%$ до $70,1 \pm 1,8$ і з $65,6 \pm 1,5\%$ до $60,0 \pm 1,5$ відповідно ($p < 0,05$).

Назва ЖК	Кардіоміоцит				
	Інтактні	АГ контроль	3 група	4 група	5 група
C _{14:0}	1,3±0,3	1,3±0,3	1,6±0,1	1,6±0,1	1,6±0,1
C _{15:0}	0,6±0,1	0,5±0,1	0,9±0,1	1,0±0,1	0,8±0,1
C _{16:0}	20,8±1,0	13,7±1,0*	15,2±1,0	23,1±1,0	18,1±1,0
C _{17:0}	0,4±0,1	0,3±0,1	1,2±0,1	1,7±0,1	1,0±0,1
C _{18:0}	12,7±1,0	10,9±1,0	8,5±1,0	9,4±0,7*	9,0±0,7*
C _{18:1}	8,3±0,8	7,7±0,8	9,2±1,0	11,2±1,0*	9,2±1,0*
C _{18:2}	18,8±1,3	17,4±1,0	16,0±1,0	16,8±1,1	17,8±1,1
C _{18:3}	0,4±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1
C _{20:0}	36,6±1,8	47,8±1,5*	40,5±1,5	35,6±1,5	39,6±1,5
ΣНЖК	34,4±1,6	26,7±1,8*	28,5±1,8	35,8±1,8	30,4±1,8
ΣННЖК	65,6±1,6	73,3±1,8*	70,0±1,6	64,2±1,8	70,1±1,8
ΣПНЖК	55,8±1,3	65,6±1,5*	60,5±1,5	53,0±1,6	60,0±1,5

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

газохроматографічний аналіз ліпідів тканин проводили за традиційною методикою [9]. Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [10].

Результати досліджень та їх обговорення. В таблиці наведені результати досліджень жирнокислотного складу ліпідів тканин серця гіпертензивних щурів, співвідношення насичених та ненасичених ЖК відрізняється, в основному за рахунок вмісту есенціальних ЖК (лінолевої та арахідонової), що обумовлює достовірне збільшення рівня ненасичених ЖК та ПНЖК.

В міокарді щурів з АГ порівняно з контролем зменшувався вміст пальмітинової ЖК з $20,83 \pm 1,0$ до $13,7 \pm 1,0\%$ і збільшувався рівень арахідонової з $36,6 \pm 1,8$ до $47,8 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$). При застосуванні ніфедипіну підвищились показники пальмітинової ЖК у щурів з АГ з $13,7 \pm 1,0$ до $15,2 \pm 1,0$ та сума насичених ЖК збільшилась з $26,7 \pm 1,8$ до $28,5 \pm 1,8\%$. Після сумісного застосування ніфедипіну та кверцетину у щурів з АГ вміст пальмітинової ЖК збільшився з $(13,7 \pm 1,0$ до $23,1 \pm 1,0$ і зменшувався рівень арахідонової з $47,8 \pm 1,8$ до $35,6 \pm 1,5$ порівняно з контролем САГ. Сума насичених ЖК зменшувалася з $34,4 \pm 1,6$ до $26,7 \pm 1,8\%$, але під впливом ніфедипіну та кверцетину насичені ЖК нормалізували свої показники майже до контрольних величин з $26,7 \pm 1,8$ до $35,8 \pm 1,8$. Суми ненасичених ЖК і поліненасичених ЖК при САГ збільшувалися з $65,6 \pm 1,6$ до $73,3 \pm 1,8\%$ і з $55,8 \pm 1,3$ до $65,6 \pm 1,5\%$ відповідно ($p < 0,05$). Застосування ніфедипіну разом з кверцетином нормалізували ці показники з $73,3 \pm 1,8$ до $64,2 \pm 1,8$ та з $65,6 \pm 1,5$ до $53,0 \pm 1,6\%$

Збільшення арахідонової ЖК обумовлена 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 [11].

Сумісне застосування ніфедипіну з кверцетином протягом 1 місяця викликає нормалізацію жирнокислотного складу ліпідів серця. Так, показники насиченості і не насиченості ліпідного комплексу серця наближаються до контролю (інтактні тварини). Рівень арахідонової ЖК достовірно знижується у серці, що обумовлює зниження суми ПНЖК до показників інтактних тварин.

У нормі вільнорадикальні реакції беруть участь у різноманітних фізіологічних процесах, такі як окисне фосфорилування, мембранний транспорт, синтез простагландинів тощо. Встановлено, що у патогенезі розвитку „окисного стресу” відбувається підвищення перекисного окиснення ліпідів. Окисний стрес призводить до змін активності мембранозв'язаних ферментів, порушення функцій різних білків, поліпептидів, амінокислот, зниження регуляторного впливу гормонів, медіаторів, ферментів. У результаті відбувається пригнічення гліколізу та роз'єднання окисного фосфорилування, блокування синтезу білка та нуклеїнових кислот [8, 14].

Висновки.

1. У жирнокислотному спектрі ліпідів міокарда щурів з АГ спостерігається збільшення вмісту арахідонової кислоти і суми поліненасичених жирних кислот, що супроводжується зменшенням вмісту в міокарді пальмітинової жирної кислоти.

2. Ніфедипін та кверцетин при застосуванні у щурів з АГ протягом 1 місяця не викликають істотної нормалізації показників порушень жирних кислот в тканинах серця гіпертензивних щурів.

3. Ніфедипін при сумісному застосуванні з кверцетином протягом 1 місяця викликає нормалізацію порушень метаболізму есенціальних жирних кислот в тканинах серця гіпертензивних щурів.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення змін ЖК при АГ зможе більш детально з'ясувати механізми ураження органів мішеней при даній патології. Отримані результати можуть бути використанні при оцінці ефективності застосування антигіпертензивних засобів.

Література

1. Березин А. Е. Стратегические подходы к профилактике и лечению артериальной гипертензии / А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2007. – Т. 60, № 4. – С. 18–24.
2. Дорогой А. П. Термін виконання «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» закінчився, проблеми залишилися. що далі? / А. П. Дорогой // Артеріальна гіпертензія. – 2011. – № 3. – С. 75–80.

3. Довгань Р. С. Вплив фториду на рівень артеріального тиску у щурів з АГ / Р. С. Довгань // Наук. вісн. нац. мед. університету ім. О. О. Богомольця. – 2007. – № 4. – С. 56–58.
4. Довгань Р. С. Антигіпертензивна ефективність біпрололу у щурів з АГ / Р. С. Довгань // Наук. вісн. нац. мед. університету ім. О. О. Богомольця. – 2007. – № 1. – С. 49–51.
5. Довгань Р. С. Морфофункціональні особливості ультраструктури міокарда серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією // Р. С. Довгань, Л. О. Стеченко, М. І. Загородний, І. С. Чекман // Вісн. морфології. – 2007. – № 13(2). – С. 255–260.
6. Довгань Р. С. Вплив периндоприлу на ультраструктуру передсердих кардіоміоцитів серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань, І. С. Чекман, С. М. Чухрай, В. В. Ткаченко // Фармацевтичний журнал. – 2014. – № 1. – С. 62–67.
7. Коваленко В. М. Реалізація програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / В. М. Коваленко, Ю. М. Сіренко, А. П. Дорогой // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 6–12.
8. Казимирко В. К. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В. К. Казимирко, В. И. Мальцев, В. Ю. Бутылин [и др.]. – К. : Морион, 2007. – 160 с.
9. Руководство по клинической лабораторной диагностике (Учебное пособие для фак-тов и институтов усов. врачей) / М. А. Базарнов, Т. А. Сакун, Е. А. Пекус / Под ред. М. А. Базарнова. – Киев : Вища школа, 1982. – Ч. 2. – 173 с.
10. Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач., А. В. Чубенко, П. Н. Бабич / Под ред. С. Н. Лапача – К. : Морион, 2002. – 640 с.
11. Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю. М. Сіренко. – Донецьк : Видавець Заславський О. Ю., 2010. – 384 с.
12. Титов В. Н. Эссенциальные полиеновые ЖК и артериальное давление, механизмы физиологического давления / В. Н. Титов, Ф. С. Дугин, В. А. Дмитриев, М. А. Копылов // Кли. лаб. диагност. – 2006. – № 11 – С. 3–12.
13. 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.
14. Чекман І. С. Роль перекисного окислення ліпідів у патогенезі артеріальної гіпертензії / І. С. Чекман, Н. О. Дацюк, О. М. Лук'янова, М. І. Загородний // Ліки України. – 2008. – № 6. – С. 76–81.

УДК 577. 115. 3:[616. 12+616. 36]-018:616.

ВПЛИВ НИФЕДИПИНУ ПРИ СУМІСНОМУ ЗАСТОСУВАННІ З КВЕРЦЕТИНОМ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СПЕКТР ЛІПІДІВ КАРДІОМІОЦИТІВ У ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Довгань Р. С.

Резюме. Артеріальна гіпертензія підвищує ризик виникнення ускладнень, як інфаркт міокарда, інсульт, хронічна ниркова недостатність, що обумовлює значні медичні, соціальні та економічні проблеми. Зміни в органах мішенях при застосуванні антигіпертензивного препарату ніфедипін у щурів з АГ вивчено недостатньо. У зв'язку з цим, метою дослідження було вивчення зміни жирнокислотного спектру ліпідів серця щурів з АГ при сумісному застосуванні ніфедипіну разом з кверцетином методом газорідинної хроматографії. Досліди проведені на 45 щурах з них 36 щурів з АГ лінії НІСАГ масою 200–300 гр., та 9 нормотензивних, які утримувались в віварії НМУ ім. О. О. Богомольця. Ніфедипін при сумісному застосуванні з кверцетином викликає нормалізацію порушень метаболізму есенціальних жирних кислот в тканинах серця гіпертензивних щурів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ніфедипін, кверцетин, щурі з артеріальною гіпертензією.

УДК 577. 115. 3:[616. 12+616. 36]-018:616.

ВЛИЯНИЕ НИФЕДИПИНА ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С КВЕРЦЕТИНОМ НА ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СПЕКТР ЛИПИДОВ КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Довгань Р. С.

Резюме. Артериальная гипертензия повышает риск возникновения осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, хроническая почечная недостаточность, что обуславливает значительные медицинские, социальные и экономические проблемы. Изменения в органах мишенях при применении антигипертензивного препарата нифедипин у крыс с АГ изучено недостаточно. В связи с этим, целью исследования было изучение изменения жирнокислотного спектра липидов сердца крыс с АГ при совместном применении нифедипина вместе с кверцетином методом газожидкостной хроматографии. Опыт проведен на 45 крысах, из них 36 крыс с АГ линии НИСАГ массой 200-300 гр., и 9 нормотензивных, которые содержались в виварии НМУ им. А. А. Богомольца. Нифедипин при совместном применении с кверцетином вызывает нормализацию нарушений метаболизма эссенциальных жирных кислот в тканях сердца гипертензивных крыс.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нифедипин, кверцетин, крысы с артериальной гипертензией.

UDC 577. 115. 3:[616. 12+616. 36]-018:616

Effect Nifedipine Precautions with Quercetin on Fatty Acid Spectrum of Lipids Cardiomyocytes in Rats with Hypertension

DOVGAN R. S.

Abstract. Arterial hypertension (AH) is one of the most common diseases in the world. Complications accompanying AH to heart as the primary target organ for AH. 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) in the heart is interesting in terms of 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, of WKY line rats and ISIAH line rats arterial hypertension to serve as a control for assessing efficiency of pharmacological preparations. The aim of the study was to conduct a comparative analysis of changes in fatty acid (FA) in heart in NISAH rat to clarify the mechanisms of cardiovascular disease and hypertension, and pharmacocorrection of hypertension calcium antagonist nifedipin and flavonoid quercetin

Study materials and methods. The study was conducted on 45 rats with hypertension (ISIAH rats) and normotensive rats (WKY rats). Blood pressure was carried out using a plethysmograph on the tail artery of rats and recorded in millimeters of mercury (mmHg). Fatty-acid content of lipids in the heart of experimental rats was analyzed by using gas-liquid chromatography. 9 most informative fatty acids (FA) were identified: C 14:0 myristinic acid, C 15:0 pentadecanoic 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.

Study results and discussion. In the myocardium of rats with hypertension compared with controls decreased content of palmitic fatty acids (FA) with 20.83 ± 1.0 to $13.7 \pm 1.0\%$ and increased levels of arachidonic 36.6 ± 1.8 to $47.8 \pm 1.8\%$ ($p < 0.05$). When using nifedipine increased palmitic FA indicators in rats with hypertension from 13.7 ± 1.0 to 15.2 ± 1.0 and the amount of saturated FA increased from 26.7 ± 1.8 to $28.5 \pm 1.8\%$. After combined application of nifedipine and quercetin in rats with hypertension contents of palmitic FA increased from 13.7 ± 1.0 to 23.1 ± 1.0 and decreased levels of arachidonic 47.8 ± 1.8 to 35.6 ± 1.5 compared with the control SAG. Amount saturated crystal decreased from 34.4 ± 1.6 to $26.7 \pm 1.8\%$, but under the influence of nifedipine and quercetin rich FA normalize their performance almost to control values of 26.7 ± 1.8 to 35.8 ± 1.8 . amounts of unsaturated and polyunsaturated FA FA at SAG increased from 65.6 ± 1.6 to $73.3 \pm 1.8\%$ and 55.8 ± 1.3 to $65.6 \pm 1.5\%$, respectively ($p < 0.05$). Application of nifedipine with quercetin normalize these values of 73.3 ± 1.8 to 64.2 ± 1.8 and 65.6 ± 1.5 to $53.0 \pm 1.6\%$ respectively. Quercetin in use in rats with hypertension increased the amount of saturated FA $26.7 \pm 1.8\%$ to 30.4 ± 1.8 , and the amount of unsaturated and polyunsaturated FA FA decreased from $73.3 \pm 1.8\%$ to 70.1 ± 1.8 and $65.6 \pm 1.5\%$ to 60.0 ± 1.5 respectively Lipid fatty acid spectrum myocardium of rats with hypertension, an increase in the content of arachidonic acid and the amount of polyunsaturated fatty acids is accompanied by a decrease in content in the myocardium of palmitic fatty acids.

Nifedipine and quercetin in the application of rats with hypertension for 1 month does not cause significant normalization of disorders of fatty acids in heart tissues of hypertensive rats.

Nifedipine during combined use with quercetin for 1 month cause normalization violations metabolism of essential fatty acids in heart tissues of hypertensive rats.

Keywords: hypertension, nifedipine, quercetin rats with hypertension.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 21. 08. 2014 р.