© Р. С. Довгань

УДК 616. 12 – 008. 331. 1:612. 08:577. 115. 3

Р. С. Довгань

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗМІН ВМІСТУ ЖИРНИХ КИСЛОТ В ОРГАНАХ ТА КРОВІ ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ 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. Артеріальна гіпертензія, яка є одним з найпоширеніших захворювань, не дивлячись на багаторічні дослідження і застосування нових антигіпертензивних препаратів, є основою причиною смертності у світі [5, 10, 22].

Нажаль, на сьогоднішній день не існує ліків, які дозволяють повністю запобігти розвитку ускладнень, що супроводжують розвиток цього захворювання. Ці ускладнення є особливо загрозливими через те, що вони торкаються не тільки серця, як основного органа-мішені для АГ, а й інших життєво важливих органів, таких як нирки та печінка [8, 16,19, 21].

Вивчення стану цих органів є доцільним і внаслідок того, що фармакологічні засоби, які застосовуються при лікування АГ, метаболізуються і виділяються з організму через ці органи. Тому при обґрунтуванні розробки нових аспектів лікування артеріальної гіпертензії доцільно враховувати стан обміну жирних кислот у цих органах.

Одним із маркерів виразності змін при АГ та ефективності застосування антигіпертензивних препаратів при даній патології є стан жирнокислотного вмісту в органах-мішенях та плазмі крові. Вивчення співвідношення НЖК та ННЖК у плазмі крові є цікавим з точки зору її доступності при клінічних обстеженнях хворих.

У зв'язку з цим, **метою дослідження** було провести порівняльний аналіз змін співвідношень насичених та ненасичених жирних кислот у серці, нирках, печінці та плазмі крові щурів лінії WKY та щурів лінії НІСАГ із спонтанною артеріальною гіпертензією, що буде служити контролем при оцінці ефективності дії фармакологічних препаратів [9].

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведені на 15 нормотензивних щурах лінії WKY та 15 щурах лінії НІСАГ зі спонтанною генетично зумовленою артеріальною гіпертензією. Утримання тварин та експерименти проводилися в стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця 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).

В експерименти брали щурів вагою 190-210 г. На хвостовій артерії за допомогою гумової манжети та плетизмографа без наркотизації вимірювали артеріальний тиск.

Вивчення жирнокислотного складу ліпідів у серці, нирках, печінці та плазмі крові експериментальних щурів проведено методом газоворідинної хроматографії. Отримані зразки тканин експериментальних тварин гомогенізували у фізіологічному розчині, після чого здійснювали газохроматографічний аналіз за існуючою методикою [24].

Було ідентифіковано 9 найбільш інформативних жирних кислот (ЖК): С 14:0 мірістинова, С 15:0 пентадеканова, С 16:0 пальмітинова, С 17:0 маргаринова, С 18:0 стеаринова, С 18:1 олеїнова, С 18:2 лінолева, С 18:3 ліноленова, С 20:4 арахідонова. Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримання піків стандартних ЖК. Кількісну оцінку ЖК ліпідів проводили методом нормування площин піків метилових похідних ЖК та визначали їх вміст у відсотках. Результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію t-Стьюдента та кореляційного аналізу.

Результати досліджень та їх обговорення. У контрольних нормотензивних щурів лінії WKY АТ дорівнював104,2±1. 8 мм. рт. ст., а у щурів лінії НІСАГ реєструвався високо достовірно підвищеним до рівня 157,5±5,0. мм. рт. ст.

У інтактних статевозрілих щурів у плазмі крові та життєво важливих органах – серці, нирці, печінці – вміст насичених (НЖК) та ненасичених (ННЖК) кислот не значно відрізняється між собою. Вміст НЖК

Таблиця 1

Вміст жирних кислот в % у серці, нирці, печінці та плазмі крові інтактних щурів

Назва ЖК	Серце	нирки	Печінка	плазма
Міристинова 14:0	1,2±0,3	3,3±0,2	1,4±0,3	1,8±0,1
Пентадеканова15:0	0,6± 0,1	0,6± 0,1	1,4± 0,3	0,8± 0,05
Пальмітинова 16:0	19,5±1,0	24,4±1,1	24,7±1,2	25,5±1,4
Маргаринова 17:0	0,4±0,1	0,4±0,1	0,8±0,1	0,5±0,05
Стеаринова 18:0	12,6±1,0	10,4±1,1	11,6±1,0	7,7±0,7
Олеїнова 18:1	8,6±0,5	7,4±0,9	8,9±1,0	10,1±1,0
Лінолева 18:2	19,1±1,2	12,8±1,0	9,6±0,6	10,5±1,0
Ліноленова 18:3	0,6±0,1	0,5±0,1	0,7±0,1	0,7±0,1
Арахідонова 20:4	37,4±1,4	40,2±1,4	40,9±1,2	42,4±1,6
Сума НЖК	**34,3±1,9**	**39,1±1,6**	**39,9±2,0**	**36,3±1,8**
Сума ННЖК	**65,7±1,9**	**60,9±1,6**	**60,1±2,0**	**63,7±1,8**

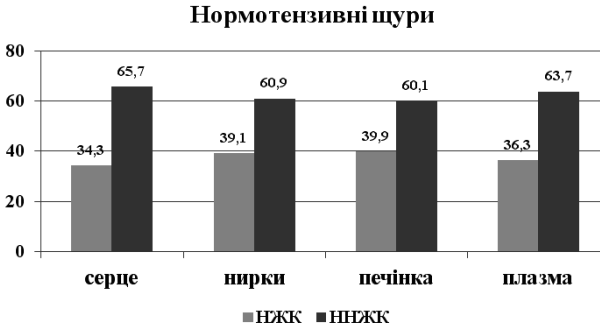

Рис. 1. Співвідношення (%) насичених (НЖК) та ненасичених (ННЖК) жирних кислот у життєво важливих органах статевозрілих щурів лінії WKY. По осі ординат – вміст ЖК у %.

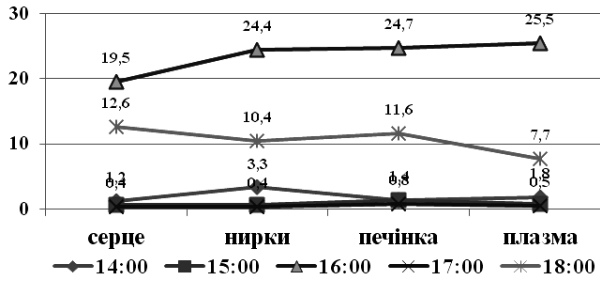

Рис. 2. Вміст та співвідношення (%) міристинової (14:0), пентадеканової (15:0), пальмітинової (16:0), маргаринової (17:0) та стеаринової (18:0) ЖК в життєво важливих органах та плазмі крові щурів лінії WKY. По осі ординат – вміст ЖК у %.

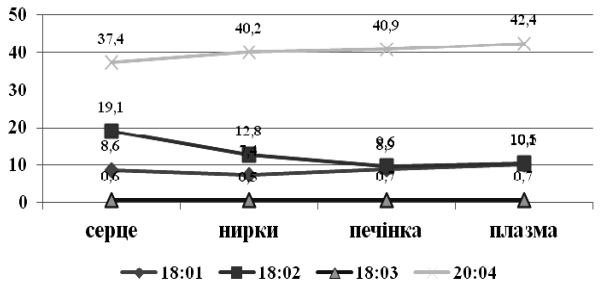

Рис. 3. Вміст та співвідношення (%) олеїнової (18:1), лінолевої (18:2), ліноленової (18:3), та арахідонової (20:4) ЖК в життєво важливих органах та плазмі крові інтактних щурів. По осі ординат – вміст ЖК у %.

в цих органах коливається від ≈ 35 до 40%, ННЖК – від ≈ 60 до 66% (**табл. 1, рис. 1**).

В досліджених органах у групі НЖК в найбільшій кількості представлена пальмітинова ЖК (20-25%), удвічі меншій кількості стеаринова (7-12%), тоді як міристинова, пентадеканова та маргаринова ЖК представлені в незначній (до 2%) кількості (**рис. 2**). Загальний вміст пальмітинової та стеаринової ЖК в досліджених органах, приблизно однаковий. Високий вміст цих кислот обумовлений тим, що саме з них в мітохондріях утворюється переважна більшість АТФ. Їх співвідношення носять зворотно пропорційних характер, що підтверджується кореляційним аналізом (коефіцієнт кореляції дорівнює -0,744, тобто, чим більший вміст пальмітинової ЖК, тим менший стеаринової ЖК (**рис. 2**).

Ненасичені ЖК, які визначали у даному досліджені, відносяться до класу омега-6-ненасичених ЖК і незамінні для нормального функціонування організму. В найбільшій кількості представлена арахідонова ЖК (**рис. 3**), яка має й найбільшу біологічну активність, у порівнянні з іншими ЖК цього класу. Арахідонова ЖК, входячи до складу фосфоліпідів плазматичних мембран, зовнішніх та внутрішніх мітохондріальних мембран, взаємодіє з білковими комплексами іонних каналів, сигнальними білками, білками екзо- та ендоцитоза [14, 15, 17].

Тим самим арахідонова ЖК впливає на функціонування рецепторів, транспортних і сигнальних систем. Крім того, внаслідок метаболізму арахідонової ЖК утворюються простагландини, тромбоксани та лейкотрієни, які відіграють важливу роль при запаленні. Олеїнова ЖК, попередником якої є пальмітинова ЖК, представлена в межах близьких до вмісту стеаринової ЖК (**табл. 1**). Вона, як і пальмітинова, і стеаринова ЖК, є джерелом енергії в клітинах. Олеїнова ЖК в значній мірі визначає та змінює проникність плазматичних мембран. В найменшій, слідовій кількості представлена ліноленова ЖК, яка сама малоактивна, а посилює біологічну активність лінолевої кислоти. Вміст останньої близький до вмісту стеаринової та олеїнової ЖК в нирці, печінці та плазмі, тоді як у серці вона представлена в дещо більшій кількості (**рис. 3**).

У статевозрілих щурів лінії НІСАГ вміст ЖК в досліджених органах відрізнявся від їх вмісту у інтактних щурів. Відмінності в усіх органах мали однакову спрямованість: вміст НЖК був значуще меншим, а ННЖК – значуще більшим, ніж у контролі (**табл. 1, 2; рис. 4**).

При цьому, виразність змін в серці, нирці та печінці була приблизно однаковою, тоді як у плазмі крові ці зміни були більш значними (**рис. 5**).

У групі НЖК вміст пальмітинової ЖК значуще зменшувався, у порівнянні з контролем, в усіх досліджених органах (**рис. 6**). Стеаринова ЖК значуще зменшувалася тільки у плазмі крові. Міристинова, пентадеканова та маргаринова ЖК, які представлені

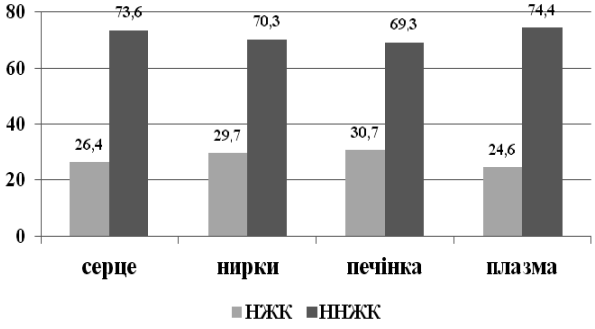

Рис. 4. Співвідношення (%) насичених (НЖК) та ненасичених (ННЖК) жирних кислот у життєво важливих органах та плазмі крові щурів лінії НІСАГ. По осі ординат – вміст ЖК у %.

Таблиця 2

Вміст жирних кислот у серці, нирці, печінці та плазмі крові щурів із САГ

Назва ЖК	Серце	нирки	печінка	Плазма
Міристинова 14:0	1,2±0,3	1,7±0,2*	0,8±0,1*	1,2±0,1*
пентадеканова15:0	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1*	0,5±0,05*
Пальмітинова 16:0	13,7±1,0*	20,1±1,0*	20,6±1,1*	16,1±1,0*
Маргаринова 17:0	0,3±0,1	0,6±0,1	0,4±0,1 *	0,5±0,05
Стеаринова 18:0	10,7±1,0	8,2±0,8	12,2±0,7	6,3±0,6
Олеїнова 18:1	7,6±0,8	10,2±1,0*	6,1±0,1*	8,2±0,71
Лінолева 18:2	17,2±1,0	11,6±1,0	6,5±0,7 *	9,2±0,9
Ліноленова 18:3	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1*	0,8±0,1*
Арахідонова 20:4	48,3±1,6*	47,3±1,6*	52,2±1,3*	55,2±1,5*
Сума НЖК	**26,4±1,8***	**29,7±1,8***	**30,7±1,6***	**24,6±1,8***
Сума ННЖК	**73,6±1,8***	**70,3±1,8***	**69,3±1,6***	**74,4±1,8***

Примітка: *- значуща різниця у порівнянні з контролем (P≤ 0,05).

в незначній кількості, зазнають зменшення в печінці та плазмі крові (**табл. 2**).

В групі ННЖК в усіх органах змінюється вміст арахідонової ЖК, кількість якої збільшується, у порівнянні з контролем (**рис. 7**).

Олеїнова ЖК змінюється в нирці та печінці, але в нирці її вміст збільшується ≈ на 30%, тоді як в печінці – зменшується приблизно на таку ж кількість (**табл. 1, 2**).

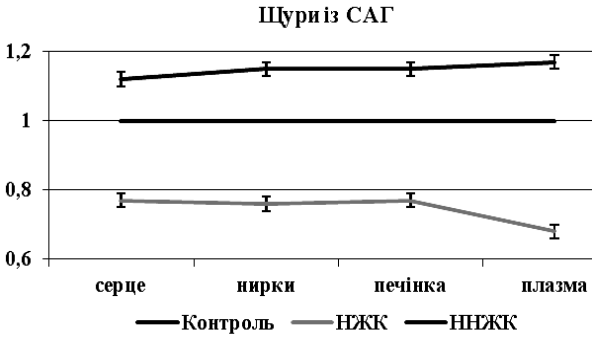

Рис. 5. Відмінності складу НЖК та ННЖК в умовних одиницях у життєво важливих органах та плазмі крові щурів лінії НІСАГ від аналогічних показників у контрольних тварин (показники у контролі прийняті за 1).

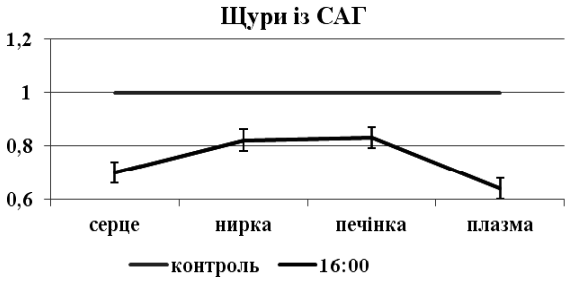

Рис. 6. Відмінності вмісту пальмітинової (16:0) ЖК в умовних одиницях у щурів зі САГ від аналогічного показника у контрольних тварин (показник у контролі прийнятий за 1).

В печінці змінюється вміст усіх ННЖК, що досліджувалися, і більшість НЖК. Це може бути обумовлено тим, що синтез більшості ЖК та їх перетворення із насичених в ненасичені відбувається в мікросомах та мітохондріях клітин печінки [13, 18, 23**]**.

Слід відмітити, що вміст ЖК в організмі тісно пов'язаний з процесами β-окиснення ліпідів, які проходять в мітохондріях більшості клітин. Внаслідок цих процесів, з одного боку утворюються молекули АТФ, а з іншого – подовжуються ланцюги існуючих жирних кислот і відбувається перетворення НЖК в ННЖК [13].

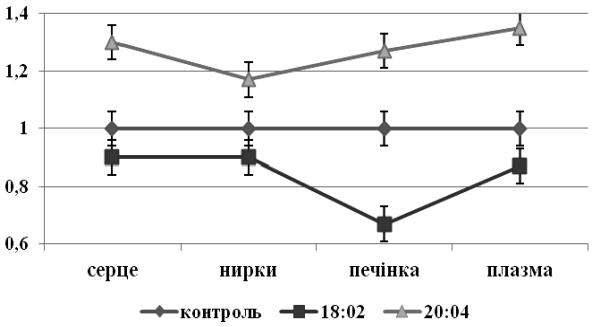

Рис. 7. Відмінності вмісту лінолевої (18:2) та арахідонової (20:4) ЖК в умовних одиницях у щурів зі САГ від аналогічного показника у контрольних тварин (показник у контролі прийнятий за 1).

Основним субстратом для таких перетворень є пальмітинова ЖК. Тому зменшення її кількості буде корелювати із змінами АТФ, що і спостерігається в наших дослідженнях. В мітохондріальній фракції серця щурів зі САГ міститься 1,401±0,058 мкмоль АТФ на 1 г тканини, що майже удвічі менше, ніж у контрольних, нормотензивних тварин, де цей показник дорівнює 2,369± 0,118 мкмоль/г. Крім того, пальмітинова кислота впливає на мітохондріальну проникність завдяки спроможності індукувати відкриття Ca^{2+}- залежних неселективних пор у ліпідній мембрані мітохондрій, що призводить до набряку останніх. Зв'язування з Ca^{2+} знижує насиченість пальмітинової ЖК, тим самим зменшуючи її кількість в клітині [1, 3, 25].

Це співпадає з отриманими результатами, щодо збільшення ступеню відкриття мітохондріальних пор в ізольованих мітохондріях міокарда щурів з САГ, у яких Δ Е = 0,163±0,011проти Δ Е= 0,018±0,001 в контролі

Таким чином, при АГ зміни насичених ЖК, в значній мірі пов'язані з мітохондріями. На користь цього припущення свідчать, по-перше, дані, що найвиразніше зменшення вмісту пальмітинової ЖК спостерігається у серці (**рис. 6**) – органі, основну масу якого складають найбільш енергозатратні клітини – кардіоміоцити. По-друге, в усіх досліджених органах

щурів зі САГ мітохондрії зазнають ультраструктурних змін, що проявляється руйнацією внутрішніх та зовнішніх мітохондріальних мембран, поширеність та виразність яких у серці, нирці та печінці варіює.

Причиною збільшення вмісту арахідонової ЖК може бути як підвищене її утворення у цитоплазмі клітин, так посилення її вивільнення з фосфоліпідів плазматичних мембран. Останнє відбувається за допомогою фосфоліпази А2, одним з факторів активізації якої є підвищена концентрація Ca^{2+} у клітині [12, 20].

Враховуючи вищесказане можна припустити, що в серці та нирках збільшення арахідонової кислоти відбувається, в основному, внаслідок її утворення із мембранних фосфоліпідів. Причому більш виражений цей процес у серці, де при гіпертонії, як загальновідомо, кальцієвий обмін суттєво порушений. В печінці, скоріш усього, задіяні обидва шляхи надлишкового утворення арахідонової ЖК. На користь цього свідчить наступне. По-перше,в печінці відмічається значуще зменшення відсотку лінолевої ЖК – кислоти, яка є обов'язковим попередником арахідонової ЖК, тоді як в серці та нирках її вміст не змінюється (**рис. 7**). По-друге, саме в печінці відбувається основний синтез поліненасичених ЖК. Тобто, в серці, нирках та печінці зміни у співвідношенні ННЖК при гіпертонії, хоча і носять однакову спрямованість, мають свої особливості, що обумовлено, в першу чергу, різницею ферментного складу тканин.

Ще однією причиною високих рівнів арахідонової ЖК може бути неможливість взаємодії цієї кислоти з білковими комплексами іонних каналів, білками екзо- та ендоцитозу [14, 15, 17] через оксидне пошкодження білків, яке відмічається у щурів лінії НІСАГ. До числа таких білків можуть входити і білки-переносники жирних кислот, які захищають клітини проти надмірного зростання вмісту арахідонової ЖК [11].

Надлишок арахідонової ЖК, який характерний для патологічних станів головного мозку, ряду серцево-судинних захворювань, включаючи гіпертонічну хворобу [4, 7, 11], є причиною підвищеного синтезу ейкозаноїдів – речовин, що посилюють проникність плазматичних мембран, сприяють тромбоутворенню, приймають участь у запальних процесах [6].

Результатом метаболізму арахідонової ЖК є утворення вільних кисневих радикалів, що за умов високих концентрацій цієї ЖК викликає підвищення перекисного окиснення ліпідів, що і спостерігається у щурів зі САГ [2].

Висновки.

1. У життєво важливих органах щурів лінії НІСАГ – серці, нирці, печінці та плазмі крові вміст насичених жирних кислот зменшений, а ненасичених жирних кислот – збільшений, у порівнянні з щурами лінії WKY, тобто нормотензивними щурами.

2. Відмінності в перерозподілі вмісту НЖК та ННЖК у вищеперерахованих органах щурів зі САГ не мають значних коливань і змінюються приблизно в однаковій мірі.

3. Найбільш показовими є зміни пальмітинової ЖК у групі НЖК та арахідонової – у групі ННЖК, які зазнають змін в усіх органах, що досліджувалися. Ці ЖК представлені в найбільшій кількості і є ключовими в метаболізмі ліпідів, і, безумовно зміни їх вмісту негативно позначаються на морфо-функціональному стані органів, що досліджувалися.

4. Зниження відсотку пальмітинової ЖК в першу чергу відображується на клітинній енергетиці, а збільшення вмісту арахідонової ЖК, з одного боку позначається на мембранній проникності, а з іншого – може бути причиною збільшення її похідних – простагландинів, тромбоксанів та лейкотриєнів. Останні відіграють значну роль у ділятації та конструкції гемосудин та їх проникності.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи те, що зміни пальмітинової та арахідонової ЖК в плазмі крові корелюють із змінами вмісту цих ЖК у серці, нирці, печінці і не мають значних відмінностей між собою, дає підставу використовувати плазму крові при аналізі клінічного та експериментального матеріалу при дослідженні артеріальної гіпертензії. Отримані результати можуть бути також використані при оцінці ефективності застосування антигіпертензивних засобів.

Література

1. Белослудцев К. Н. Митохондриальная липидная пальмитат/Ca2+-индуцированная пора и её возможная роль в деградации нервных клеток / К. Н. Белослудцев, Г. Д. Миронова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – №3. – С. 20 – 32
2. Горчакова Н. О. Вплив біпрололу на жирнокислотний спектр ліпідів нирок у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Н. О. Горчакова, Р. С. Довгань, Т. С. Брюзгіна // Буковинський медичний вісник. – 2012. – №3. (63) – С. 96 – 98.
3. Дорощук А. Д. Структурно-функциональные особенности митохондрий при экспериментальной гипертонии различного генеза : дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук : спец. 03. 00. 04 «Биохимия» / Дорощук Александр Дмитриевич. – М., 2007. – 127 с.
4. Загородній М. І. Зміни жирнокислотного спектру ліпідів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / М. І. Загородній, Т. С. Брюзгіна, А. С. Свінцицький // Серце і судини. – 2008. – №3. (23) – С. 80 – 83.
5. Коваленко В. М. Сучасні результати розвитку кардіології в Україні / В. М. Коваленко // Український кардіологічний журнал – 2012. – Додаток 1 – С. 4-8.
6. Кольман Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К. Г. Рем : Пер. с нем. – М., 2000. – 469 с.

7. Осипенко А. Н. Профиль жирных кислот интактных и пораженных атеросклерозом артерий эластического типа / А. Н. Осипенко, Н. В. Акулич, А. Е. Бирюков // Новые задачи современной медицины : материалы междунар. науч. конф. (г. Пермь, январь 2012 г.). – Пермь : Меркурий, 2012. – С. 32-34.
8. Петренко В. А. Вивчення змін ліпідного метаболізму при експериментальному гіпотиреозі / В. А. Петренко, Т.п. Куфтирева, Т. С. Брюзгіна [та ін.] // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : Зб. мат. науково-практ. конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2007. – С. 146 – 147.
9. Пат. 75395 Україна ПМК[7] G 01 N33/68 Спосіб оцінки ефективності використання антигіпертензивних препаратів при артеріальній гіпертензії / Р. С. Довгань, Н. О. Горчакова, Т. С. Брюзгіна. Заявл. 12. 06. 2012; опубл. 26. 11. 2012, Бюл. № 22.
10. Сіренко Ю. М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії : наукове видання / Ю. М. Сіренко. – Донецьк : Видавець Заславський О. Ю., 2011. – 304 с.
11. Строкин М. Л. Регуляция концентрации внутриклеточного кальция и метаболизма арахидоновой кислоты при действии на клетки : дис. на соискание ученой степени канд. хим. наук : спец 03. 00. 04 «Биохимия» / Строкин Михаил Львович – М., 2001. – 132 с.
12. Adibhatla R. M. A(2), reactive oxygen species, and lipid peroxidation in CNS pathologies / R. M. Adibhatla , J. F. Hatcher // BMB Rep – 2008. – Vol. 41. – P. 560 – 561.
13. Bernardi P. Mitochondrial energy dissipation by fatty acids. Mechanisms and implications for cell death. / P. Bernardi, D. Penzo, L. Wojtczak // Vitam. Horm. – 2002. – Vol. 65. – P. 97 – 126.
14. Canbay A. Lipid metabolism in the liver / A. Canbay, L. Bechmann, G. Gerken // Z. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 45. – P. 35 – 41.
15. Denson D. D. Effects of fatty acids on BK channels in GH(3) cells / D. D. Denson, X. Wang, R. T. Worrell, D. C. Eaton // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2000. – Vol. 279. – P. 1211 – 1219.
16. Fallo F. Non–alcoholic fatty liver disease, adiponectin and insulin resistance in dipper and nondipper essential hypertensive patients / F. Fallo, A. Dalla Pozza, N. Sonino // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26. – P. 2191 – 2197.
17. Fraser H. Fatty acid uptake in diabetic rat adipocytes / H. Fraser, S. M. Coles, J. K. Woodford [et al.] //Mol. Cell. Biochem. – 1997. – Vol. 167. – P. 51 – 60.
18. Jump D. B. Fatty acid regulation of hepatic lipid metabolism / D. B. Jump // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2011. – Vol. 14. – P. 115 – 120.
19. Kes P. The role of arterial hypertension in developement of chronic renal failure / P. Kes, N. Basić-Jukić, D. Ljutić, B. Brunetta-Gavranić // Acta Med. Croatica. – 2011. – Vol. 65. – P. 78 – 84.
20. Katsuki H. Arachidonic acid as a neurotoxic and neurotrophic substance / H. Katsuki, S. Okuda // Prog. Neurobiol. – 1995. – Vol. 46. – P. 607 – 636.
21. Ljutić D. The role of arterial hypertension in the progression of non-diabetic glomerular diseases / D. Ljutić, P. Kes // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – Vol. 18. – P. 28 – 30.
22. Mawatari S. Chronic liver disease and arteriosclerosis / S. Mawatari, H. Uto, H. Tsubouchi // Nippon Rinsho. – 2011. – Vol. 69. – P. 153 – 157.
23. Nguyen P. Liver lipid metabolism / P. Nguyen, V. Leray, M. Diez [et al.] // J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl). – 2008. – Vol. 92. – P. 272 – 283.
24. Ordway R. W. Direct regulation of ion channels by fatty acids / R. W. Ordway, J. J. Singer, J. V. Jr. Walsh // Trends Neurosci. – 1991. – Vol. 14. – P. 96 – 100.
25. Sultan A. Free fatty acid effects on mitochondrial permeability: an overview / A. Sultan, P. M. Sokolove // Arch. Biochem. Biophys. – 2001. – Vol. 386. – P. 52 – 61.

УДК 616. 12 – 008. 331. 1:612. 08:577. 115. 3

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗМІН ВМІСТУ ЖИРНИХ КИСЛОТ В ОРГАНАХ ТА КРОВІ ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Довгань Р. С.

Резюме. Методом газово-рідинної хроматографії встановлено, що у щурів лінії НІСАГ із спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) у життєво важливих органах – серці, нирці, печінці та плазмі крові – вміст насичених жирних кислот (НЖК) зменшений, а ненасичених жирних кислот (ННЖК) – збільшений, у порівнянні з нормотензивними щурами лінії Вістар. Відмінності в перерозподілі вмісту НЖК та ННЖК у вищеперерахованих органах щурів зі САГ не мають значних коливань і змінюються приблизно в однаковій мірі. Найбільш показовими є зміни пальмітинової жирної кислоти (ЖК) у групі НЖК та арахідонової – у групі ННЖК, які зазнають змін в усіх досліджених органах. Відмічені ЖК представлені у даних органах найбільшій кількості і є ключовими в метаболізмі ліпідів. Зміни їх вмісту можуть бути маркером морфофункціональних пошкоджень органів при артеріальній гіпертензії і використані при оцінці ефективності антигіпертензивних лікарських засобів.

Ключові слова: щури, спонтанна артеріальна гіпертензія, газово-рідинна хроматографія, жирні кислоти

УДК 616. 12 – 008. 331. 1:612. 08:577. 115. 3

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ОРГАНАХ И КРОВИ КРЫС СО СПОНТАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Довгань Р. С.

Резюме. Проведенными исследованиями установлено, что у крыс линии НИСАГ в жизненно важных органах – сердце, почке, печени и плазме крови – содержание насыщенных жирных кислот (НЖК) уменьшен, а ненасыщенных жирных кислот (ННЖК) – увеличен, по сравнению с нормотензивными крысами линии Вистар. Различия в перераспределении содержания НЖК и ННЖК в вышеперечисленных органах крыс с САГ не имеют значительных колебаний и изменяются примерно в равной степени. Наиболее показательны изменения пальмитиновой жирной кислоты (ЖК) в группе НЖК и арахидоновой – в группе ННЖК, которые изменяются во всех исследованных органах. Отмеченные ЖК представлены в данных органах в наибольшем количестве и являются ключевыми в метаболизме липидов. Изменения их содержания могут быть маркером морфофункциональных повреждений органов при артериальной гипертензии и использованы при оценке эффективности антигипертензивных лекарственных средств.

Ключевые слова: крысы, спонтанная артериальная гипертензия, газово-жидкостная хроматография, жирные кислоты.

UDC 616. 12 – 008. 331. 1:612. 08:577. 115. 3

Comparative Analysis of Changes of the Fatty Acids Content in Organs and Blood of Rats with Spontaneous Arterial Hypertension

Dovgan R. S.

Summary. *Introduction.* Arterial hypertension (AH) is one of the most common diseases in the world. Complications accompanying AH relate not only to heart as the primary target organ for AH, but also other vital organs such as kidneys and liver. One of markers for lesion expression in AH and efficiency of antihypertensive drugs in this pathology include fatty acid content in target organs and blood plasma. Studying the ratio of saturated fatty acids (SFA) and unsaturated fatty acids (USFA) in blood plasma 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, liver and blood plasma of WKY line rats and ISIAH line rats with spontaneous arterial hypertension to serve as a control for assessing efficiency of pharmacological preparations.

Study materials and methods. Studies were carried out on 15 normotensive WKY line rats and 15 ISIAH line rats with spontaneous genetically-caused arterial hypertension. Blood pressure was measured on the tail artery by using rubber cuff and plethysmograph without narcotization. Fatty-acid content of lipids in the heart, kidneys, liver and blood plasma 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 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.

Study results and discussion. BP in normotensive WKY line rats was 104. 2±1. 8 mm Hg, and in ISIAH line rats it was reliably recorded significantly increased up to 157. 5±5. 0. In intact mature rats, the content of saturated (SFA) and unsaturated (USFA) fatty acids in blood plasma and vital organs, i. e. heart, kidney, liver, differs insignificantly. SFA content in said organs varies from ≈ 35 to 40%, that of USFA, from ≈ 60 to 66%. In the organs analyzed, SFA group is mostly represented by palmitic FA (20-25%), half as much by stearic acid (7-12%), while myristinic, pentadecoic and margaric Fas are present in small (up to 2%) quantities (Fig. 2). The total content of palmatic and stearic Fas in the organs analyzed is approximately the same. High content of said acids is attributable to the fact that exactly from such acids the majority of ATF are formed in mitochondria.

Unsaturated Fas mentioned in this study are classified as omega-6-unsaturated Fas and are essential for normal functioning of an organism. Arachidonic FA is present in the largest amount having the highest biologic activity as compared with other Fas of this class. Arachidonic FA forming part of phospholipids of plasmatic membranes, external and internal mitochondrial membranes interacts with protein complexes of ionic channels, signal proteins, exocytosis and endocytosis proteins. Arachidonic FA thus effects the functioning of receptors, transport and signal systems. Metabolism of arachidonic FA generates prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes playing a key role in inflammation. Oleic FA, with palmitic FA as its precursor, is present in quantities close to stearic FA content. Just like palmatic and stearic FA, it is the source of energy in cells. Oleic FA substantially determines and changes permeability of plasmatic membranes. Linoleic FA is present in trace quantities, as the least active acid intensifying the biologic activity of linoleic acid. Its content is close to that of stearic and oleic FA in kidneys, liver and plasma, while its content in the heart is slightly higher.

ISIAH line rats with spontaneous arterial hypertension (SAH) have reduced content of SFAs and increased content of USFA in vital organs, heart, kidney, liver and blood plasma, as compared with normotensive Wistar line

rats. Differences in redistribution of SFAs and USFAs in the above organs with SAH do not vary significantly and change approximately to the same extent. In SFA group, palmitic FA content significantly reduced as compared with control in all organs analyzed. Stearic FA amount significantly reduced in blood plasma only. Myristinic, pentadecoic and margaric Fas present in small quantities are reduced in liver and blood plasma. In USFA group, arachidonic FA content is changed downwards in all organs as compared with control. Oleic FA is changed in kidneys and liver, with an increase by about 30% in kidneys, and drop almost by the same percentage in liver. The content of all USFAs and most SFAs analyzed alters in liver. It can be associated with the fact that synthesis of most Fas and their transformations from saturated into unsaturated ones occurs in microsomes and mitochondria of liver cells.

The most demonstrative changes are thus observed with palmitic fatty acid (FA) in SFA group and arachidonic fatty acid in USFA group, which are changed in all analyzed organs of ISIAH line rats. Those Fas are present in said organs in the maximum quantity and are key elements in lipid metabolism. Reduced palmitic FA percentage primarily affects cell energy properties, and increased arachidonic FA content, on the one hand, has an effect on the cell permeability, and on the other hand may be the reason of the increased number of its derivatives, i. e. prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes. The latter ones play a key role in dilatation and constriction of blood vessels and their permeability. Since changes of palmitic and arachidonic FA content in blood plasma correlate with the change in the content of these Fas in heart, kidney, liver, and have no significant differences against each other, it is reasonable to presume that blood plasma can be used in analyzing clinical and experimental material when studying arterial hypertension. Changes in their content can be used as markers of morphofunctional damages of organs in arterial hypertension and employed in assessment of efficiency of antihypertensive drugs.

Key words: rats, spontaneous hypertension, gas-liquid chromatography, fatty acids.

Рецензент – проф. Горчакова Н. О.

Стаття надійшла 10. 06. 2013 р.