

## ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ПОЄДНАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ З ЛЕГЕНЕВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Ужгородський національний університет (м. Ужгород)

Дана робота є фрагментом НДР «Вивчення психосоматичних і клініко-патогенетичних основ та механізмів патологічних та компенсаторних реакцій при пульмонологічній патології, поєднаній із захворюваннями інших систем, серед населення Закарпаття», державний реєстраційний номер 0110U005815.

**Вступ.** Питанням поєднаної патології приділяється все більше уваги, оскільки з віком у пацієнта розвивається декілька хронічних хвороб. Часто зустрічається поєднання артеріальної гіпертензії та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), адже вони дебютують у одному й тому ж віці та мають спільні фактори ризику [5]. При поєднаній патології виникає синдром взаємного обтяження внаслідок накладання спільних патогенетичних ланок, важливе значення з яких мають показники оксидантного гомеостазу. Активнація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) призводить до порушення регуляції скорочення гладком'язових клітин судинної стінки, підвищення периферичного судинного опору, що сприяє артеріальній гіпертензії (АГ) [10]. При ХОЗЛ окрім активації оксидантних механізмів, спостерігається зниження антиоксидантної активності у периферичній крові, що призводить до пошкодження судинної стінки та формування ендотеліальної дисфункції [12, 13]. Разом з тим, потребують подальшого вивчення особливості процесів ліпопероксидації у хворих на АГ при наявності супутнього ХОЗЛ, оскільки як при АГ так і при ХОЗЛ повної нейтралізації продуктів ПОЛ антиоксидантною системою (АОС) не відбувається, що може бути причиною недостатньої ефективності базисної терапії.

**Метою дослідження** було вивчення показників жирнокислотного обміну у легенях тварин зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ), а також можливість їх корекції за допомогою метаболічної терапії.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження проведено на 61 щурах обох статей вагою 230-300 г. Піддослідні тварини були поділені на 4 групи методом випадкової вибірки: I-ша – контроль, нормотензивні щури лінії Wistar (n=10); II-га – гіпертензивні щури лінії SHR (n=17) до лікування; III-тя – щури лінії SHR (n=14), що приймали лізиноприл, теофілін; IV-та – щури лінії SHR (n=15), що приймали лізиноприл, теофілін, мельдоній дигідрат. Досліджувані препарати вводили перорально одноразово протягом 14 днів: лізиноприл – 1,5 мг/кг («Gedeon Richter», Угорщина), теофілін – 20 мг/кг («Дарниця», Україна), мельдоній дигідрат – 100 мг/кг («Олайнфарм», Латвія). Вибиралася умовно терапевтична доза препаратів, враховуючи дані експериментальних

досліджень [3, 8]. Для біохімічних досліджень використовувалися гомогенізовані тканини легень експериментальних тварин.

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).

Визначення спектру вищих жирних кислот (ЖК) ліпідів тканин проводилося газохроматографічним методом. У спектрі ЖК визначали насичені ЖК (НЖК): С14:0 – міристинову, С15:0 – пентадеканову, С16:0 – пальмітинову, С17:0 – маргарінову, С18:0 – стеаринову, а також ненасичені ЖК (ННЖК): С16:1 – пальмітоолеїнову, С18:1 – олеїнову, С18:2 – лінолеву, С18:3 –  $\alpha$ -ліноленову, С20:4 – арахідонову. Кількісну оцінку ЖК проводили за методом нормування площин піків метильованих похідних ЖК та визначали їх склад у відсотках [9]. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми Microsoft Excel з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У попередніх наших дослідженнях були виявлені морфологічні зміни у легенях тварин зі САГ [4], які могли бути спровоковані метаболічними та гемодинамічними розладами, характерними для АГ, зокрема активацією процесів вільнорадикального та ПОЛ. Тканина легень містить у великій кількості ненасичені жирні кислоти, які є субстратом ПОЛ. Продукти окиснення жирних кислот приводять до пошкодження бронхіального дерева та змін легеневої гемодинаміки [7, 10, 11], що могло бути причиною появи бронхообструктивних змін у легенях при САГ.

Дослідження жирнокислотного спектру легеневої тканини в експериментальних тварин виявило вірогідне зниження вмісту НЖК ( $p < 0,001$ ), в основному за рахунок зниження рівня міристинової ЖК ( $p < 0,001$ ). Такі зміни можуть вказувати на розлади механізмів антиоксидантного захисту в легенях при АГ (**табл.**), оскільки цей клас ЖК забезпечує стійкість клітинних структур до процесів перекисного окиснення. Виявився підвищеним вміст лінолевої кислоти ( $p < 0,001$ ), що належить до поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) омега-6 ряду. ЖК омега-6 ряду індукують утворення простагландинів 2-ї та лейкотрієнів 4-ї серії, які стимулюють синтез переважно прозапальних цитокінів [1], що може негативно позначитися на морфо-функціональному стані кардіо-респіраторної системи.

**Жирнокислотний склад ліпідів тканини легень у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією до та після комплексного лікування (%)**

Назва жирних кислот	Групи тварин			
	I 116 р.. (n=10)	II гр. (n=17)	III гр. (n=14)	IV гр. (n=15)
14:0 (міристинова)	38,5±3,04	19,8±1,18***	27,95±0,22** ^^^ '''	42,41±0,91 '''
15:0 (пентадеканова)	1,5±0,13	1,8±0,24	0,58±0,05 *** ^^^ '''	1,15±0,05'
16:0 (пальмітинова)	22,5±1,30	33,7±1,29***	28,81±0,43 *** ^^^ ''	22,25±0,53 '''
16:1 (пальмітолеїнова)	2,7±0,18	4,9±0,31***	2,51±0,06 ^^ '''	2,12±0,11 '''
C 17:0 (маргаринаова)	0,7±0,09	0,8±0,16	0,20±0,01*** ^^^ ''	0,41±0,03 *'
18:0 (стеаринова)	4,1±0,59	4,3±0,20	4,61±0,05^^^	3,65±0,09 ''
18:1 (олеїнова)	6,8±0,52	11,1±0,67***	14,73±0,69*** ^^^ '''	8,55±0,62 * ''
18:2 (лінолева)	4,1±0,22	5,4±0,22***	8,16±0,45*** ^^^ '''	3,56±0,14 '''
18:3 (ліноленова)	0,5±0,06	0,4±0,04	0,20±0,02*** ^^^ '''	0,41±0,02
20:4 (арахідонова)	18,7±0,99	17,8±0,53	12,24±0,83*** ^^ '''	15,50±0,45* ''
Σ НЖК	67,2±1,30	60,4±0,28***	62,16±0,40** ^^^ ''	69,86±0,59 '''
Σ ННЖК	32,8±1,30	39,6±0,28***	37,84±0,40***^^^ ''	30,14±0,59 '''
Σ ПНЖК	23,3±1,16	23,6±0,44	20,60±0,44 '''	19,46±0,40 * '''

**Примітка:** \*–P < 0,05; \*\*–P < 0,01; \*\*\*–P < 0,001 у порівнянні з I (контрольною) групою; '–P < 0,05; ''–P < 0,01; '''–P < 0,001 у порівнянні з II групою; ^–P < 0,05; ^^–P < 0,01; ^^^–P < 0,001 у порівнянні з IV групою.

Після застосування лізиноприлу та теофіліну на 14 день були відмічені зміни ліпідного складу легеневої тканини. У легенях тварин, порівняно з вихідними даними, вірогідно підвищилася сумарна кількість НЖК (p<0,01) та знизився рівень ННЖК (p<0,01). Кількість НЖК підвищилася за рахунок міристинової (p<0,001) та олеїнової (p<0,001) ЖК, що має компенсаторний характер, направлений на відновлення резервів антиоксидантного захисту. Також, нами виявлено підвищення у легенях рівня лінолевої ЖК (p<0,001), що, очевидно, спрямоване на зростання рівня арахідонової ЖК та нормалізацію фізіологічної стабільності мембранних структур, оскільки лінолева кислота є аналогом арахідонової і конкурує з нею у складі ліпідних мембран. Зростання лінолевої кислоти при зниженні арахідонової, скоріш за все, сприяє зменшенню синтезу запальних ейкозаноїдів [1, 6]. Під впливом лікування знижувалася сумарна кількість ПНЖК (p<0,001), що вказує на порушення жирнокислотного метаболізму та зростання дестабілізаційних процесів на рівні біомембран в легенях. Зниження вмісту ключової ЖК омега-6 ряду – арахідонової (p<0,001) могло бути зумовлене її використанням для синтезу прозапальних ейкозаноїдів [6]. Відмічене також зниження ліноленової кислоти (p<0,001), яка належить до класу омега-3 ЖК. Як відомо, похідними омега-3 ЖК є простагландини 3-ї серії, які стимулюють утворення Ig G, M, A та

сприяють гальмуванню синтезу Ig E, що має вплив на бар'єрну функцію слизової оболонки бронхів [2].

Оскільки при САГ у легенях на фоні базисної терапії відбулися зміни кількісного та якісного складу ЖК ліпідів легеневої тканини, що відрізнялися від контрольних величин, патогенетично обґрунтованим було застосування у комплексі базисного лікування метаболічної терапії. У тварин, які додатково отримували метаболічну терапію, на 14 день лікування, порівняно з групою базисного лікування, вірогідно підвищилися показники сумарної кількості НЖК та знизилися ННЖК, наближаючися до контрольних величин. Збільшення питомої ваги НЖК є захисно-приспосувальною реакцією направленою на активацію системи антиоксидантного захисту та гальмування процесів вільно-радикального окиснення. Зниження ПНЖК відбувалося за рахунок лінолевої (p<0,001) та арахідонової (p<0,01) ЖК (омега-6), разом з тим рівень арахідонової кислоти був вищим (p<0,01) ніж у групі, що не отримувала метаболічну терапію. Відмічено вищий вміст ліноленової (омега-3) ЖК (p<0,001) порівняно з групою базисного лікування. Переважання у фосfolіпідній фракції ненасичених омега-3 ЖК гальмує синтез лейкотрієнів 2-ї серії, тим самим пригнічуючи розвиток запального процесу, та ініціює продукцію макрофагами оксиду азоту, що володіє вазодилатуючими властивостями [1, 2]. Таким чином, за допомогою тільки базисного лікування не вдається

досягти нормалізації показників ПОЛ-АОС. Наближення рівня ЖК до контрольних величин спостерігалось при застосуванні метаболічної терапії, що може свідчити про відновлення резервів АОЗ при поєднаній патології.

### Висновки.

1. Зміни жирнокислотного складу ліпідів легеневої тканини у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією вказують на активацію ліпідної пероксидації, що може сприяти розвитку бронхообструктивних змін.

2. Після застосування тільки антигіпертензивного та бронхолітичного препаратів зберігалися

порушення показників ліпідного обміну в легенях щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

3. Застосування метаболічного препарату (мельдонію дигідрат) у складі комплексної терапії сприяло нормалізації жирнокислотного складу ліпідів легеневої тканини у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією та супутньою бронхолегеневою патологією.

**Перспективи подальших досліджень.** Виявлені морфологічні та метаболічні зміни у легенях тварин зі спонтанною артеріальною гіпертензією дають можливість використовувати їх як експериментальну модель для вивчення поєднаної кардіо-пульмональної патології.

### Список літератури

1. Дудка П. Ф. Клініко-патогенетичні аспекти жирнокислотного метаболізму та імунологічної реактивності при хронічному обструктивному бронхіті та бронхіальній астмі / П.Ф. Дудка, І.І. Сахарчук, Н.Г. Бичкова та ін. // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 3. – С. 44-48.
2. Дудка П. Ф. Погляд на роль жирнокислотного гомеостатичного дисбалансу в патофізіології бронхообструктивних захворювань / П.Ф. Дудка, І.І. Сахарчук, Г.Б. Афоніна та ін. // Український пульмонологічний журнал. – 2002. – № 2. – С. 63-64.
3. Гарник Т.П. Жирнокислотний склад ліпідів печінки щурів при експериментальній інсулінорезистентності / Т.П. Гарник, І.В. Білоусова // Сучасна гастроентерологія – 2007. – №2. – С. 35-38.
4. Кирсанова М.П. Морфологические изменения легочной ткани у крыс со спонтанной артериальной гипертензией // Актуальные вопросы современной медицины: материалы международной заочной научно-практической конференции. – 28 сентября 2011 г. – Новосибирск, 2011. – С. 12-19.
5. Мостовий Ю.М. Бронхіальна астма, ХОЗЛ та серцево-судинні захворювання / Ю.М. Мостовий // Здоров'я України – 2011. – №3. – С. 30-31.
6. Соколова, Л. І. Стан жирнокислотного метаболізму та ультраструктури клітинних мембран у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Л.І. Соколова // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 3. – С. 55-57.
7. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окислення в патогенезі ХОЗЛ / С.К. Соодаева // Атмосфера – 2002. – № 2. – С.24–25.
8. Чекман І.С. Спонтанна артеріальна гіпертензія: морфо функціональні зміни в органах, фармакологічна корекція / І.С. Чекман, Я.М. Корнейкова // Науковий вісник національного медичного університету імені О.О. Богомольця – 2009. – №1. – С. 132-136.
9. Яременко О.Б. Оцінка жирнокислотного складу ліпідів крові у хворих на ревматоїдний артрит / О. Б. Яременко, Т. С. Брюзгина, О. Ю. Камиш // Мед. хімія. – 2005. – № 2. – С. 86-88.
10. Henning B. Influence of nutrients and cytokines on endothelial cell metabolism / B. Henning, J.N. Diana, M. Toborek et al. // J Am Coll Nutr. – 2002. – №13. – P. 224–231.
11. Kanazawa H. Imbalance between levels of nitrogen oxides and peroxynitrite inhibitory activity in chronic obstructive pulmonary disease / H. Kanazawa, S. Shraishi, K. Hirata et al. // Thorax – 2003. – № 58. – P. 106–9.
12. Noguera A. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease / A. Noguera, X. Busquets, J. Saulea et al. // Am J Respir Crit Care Med – 2002. – № 158. – P. 1664–1668.
13. Repine J.E. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease / J.E. Repine, A. Bast, I. Lankhorst // Am J Respir Crit Care Med – 2003. – № 156. – P. 341–357.

УДК 616.12-008.331.1:616.24:615.27]-085.035:001.891.5

### ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ПОЄДНАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ З ЛЕГЕНЕВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Кирсанова М.П., Товт-Коршинська М.І.

**Резюме.** При вивченні особливостей ліпідного метаболізму в легенях щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією виявлені зміни, які вказують на активацію процесів перекисного окиснення ліпідів, що могло сприяти розвитку бронхообструктивних змін. При використанні антигіпертензивного та бронхолітичного препаратів зберігалися порушення показників ліпідного обміну. Застосування у складі комплексної терапії метаболічного препарату мельдонію дигідрат сприяло нормалізації жирнокислотного складу ліпідів легеневої тканини.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, жирні кислоти, метаболічна терапія.

УДК 616.12-008.331.1:616.24:615.27]-085.035:001.891.5

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СОЧЕТАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**Кирсанова М.П., Товт-Коршинская М.И.**

**Резюме.** При изучении особенностей липидного метаболизма в легочной ткани крыс со спонтанной артериальной гипертензией выявлены изменения, указывающие на активацию процессов перекисного окисления липидов, что могло способствовать развитию бронхообструктивных изменений. После использования антигипертензивного и бронхолитического препаратов нарушения показателей липидного обмена сохранялись. Применение в комплексной терапии метаболитического препарата мельдония дигидрат способствовало нормализации жирнокислотного состава липидов легочной ткани.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническое обструктивное заболевание легких, жирные кислоты, метаболитическая терапия.

UDC 616.12-008.331.1:616.24:615.27]-085.035:001.891.5

### **The Efficiency Of Metabolic Therapy In Rats With Spontaneous Arterial Hypertension With Concomitant Pulmonary Pathology**

**Kirsanova M.P., Tovt-Korshynska M.I.**

**Summary.** We studied the fatty acid lipids content in lung tissue of rats with spontaneous arterial hypertension. Fatty acid lipids disbalance in lung was found after showing the activation of the lipid peroxide oxidation antihypertensive and bronchodilator therapy. Additional use of metabolic therapy resulted in normalization of lipid composition.

**Key words:** arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, fatty acids, metabolic therapy.

Стаття надійшла 2.03.2012 р.

Рецензент – проф. Потяженко М.М.