

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»**

ДОВГАНЬ РОМАН СТЕПАНОВИЧ

УДК: 616.02-008.331.1:57.084]
-085.225.2-085.272

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СУМІСНОГО
ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ТА
МЕТАБОЛІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ЗА УМОВ АРТЕРІАЛЬНОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ**

14. 03. 05 – фармакологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Науковий консультант

член-кореспондент НАН та НАМН України, доктор медичних наук, професор **Чекман Іван Сергійович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, завідувач кафедри фармакології, м. Київ

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України **Купновицька Ірина Григорівна**, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», завідувач кафедри клінічної фармакології і фармакотерапії, м. Івано-Франківськ

член-кореспондент НАН України, доктор медичних наук, професор **Сагач Вадим Федорович**, ДУ «Інститут фізіології імені О.О. Богомольця», завідувач відділу фізіології кровообігу, м. Київ

доктор медичних наук, професор **Братусь Віктор Васильович** ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска», головний науковий співробітник відділу патофізіології, м. Київ

Захист відбудеться «14» листопада 2017 р. о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при Державній установі «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» за адресою: 03057, м. Київ, вул. Е. Потьє, 14

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» за адресою: 03057, м. Київ, вул. Е. Потьє, 14

Автореферат розісланий «__» _____ 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01,
кандидат біологічних наук



І.В. Данова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Серед патологічних станів серцево-судинної системи артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найпоширеніших причин смертності працездатного населення та основним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, порушення мозкового кровообігу, хвороб периферичних артерій, ниркової недостатності і фібриляції передсердь [В.М. Коваленко, 2015].

Незважаючи на досягнення з розробки нових методів і схем лікування АГ, пошук більш досконалих методів своєчасної діагностики АГ, удосконалення первинної та вторинної профілактики серцево-судинних хвороб має велике соціальне та практичне значення. Відомо, що АГ супроводжується гіпертрофією міокарда внаслідок змін ультраструктури кардіоміоцитів, виникнення пошкоджень мітохондрій, периваскулярного фіброзу коронарних артерій і значних метаболічних порушень серцевого м'яза та судин [В.А. Визир, 2012]. Етіологія та патогенез АГ вивчені недостатньо. В останні роки вчені світу розробляють моделі на тваринах, серед яких важливе місце займає індукована стресом артеріальна гіпертензія патогенез якої наближається до патогенезу людини [В.Ф. Сагач, 2005; В.Г. Шевчук, 2007; І.С. Чекман, 2012].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії впроваджені препарати для лікування АГ (діуретики, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту) доцільно застосовувати як у моно-, так і в комбінованій терапії [І.Г. Купновицька, 2009; Е.Н. Амосова, 2013]. Призначення зазначених антигіпертензивних препаратів (АП) і їхніх комбінацій повністю не нормалізує негативні метаболічні і морфологічні зміни в життєво важливих органах, передусім у міокарді, що ускладнює та погіршує прогноз хвороби [Ю.М. Сіренко, 2009; Є.П. Свіщенко, 2010].

Сьогодні комбінована терапія АГ передбачає поєднання препаратів першої та другої ліній із різним механізмом дії на патогенетичні мішені з метою синергії або потенціювання їхніх специфічних ефектів [J. Špinar, 2015]. Водночас комбінації застосовують на теоретичній основі, що може передбачати два або три АП, які повністю не нормалізують метаболічні та ультраструктурні зміни кардіоміоцитів [І.А. Latfullin, 2010; M.N. Mamedov, 2012]. Окрім того, однією з ланок патогенезу АГ є розвиток ендотеліальної дисфункції, тобто порушення балансу між основними функціями ендотелію – вазодилатацією і вазоконстрикцією, що є одним із предикторів високого ризику серцево-судинної патології, на який антигіпертензивні препарати першої лінії мають незначний опосередкований вплив [N. Narin, 2014]. Разом з тим ендотеліальна дисфункція, що насамперед пов'язана з порушенням синтезу оксиду азоту, спричинює інші метаболічні зміни міокарда, а саме активацію вільнорадикального окиснення ліпідів, зміни співвідношення жирних кислот, простагландинів, цитокінів, адгезивних молекул, порушення в системі гемостазу, що можуть призвести до супутніх патофізіологічних змін судинної стінки та міокарда [Y. Nishijima, 2014;

J.A. de Miranda, 2015]. У зв'язку з цим був запропонований альтернативний підхід до лікування артеріальної гіпертензії, а саме введення до складу фармакотерапії метаболічних і метаболітотропних засобів з метою корекції дисфункції обміну речовин і морфологічної структури кардіоміоцитів, які можна вважати мішенями вторинних змін серцево-судинної системи [P. Ferdinandy, 2014].

Незважаючи на дані щодо впливу антигіпертензивних препаратів на артеріальний тиск і показники метаболізму міокарда за цієї патології, відсутні результати щодо дії препаратів першої лінії (небівололу, ніфедипіну, периндоприлу та індапаміду) на артеріальний тиск щурів, перекисне окиснення ліпідів, осмотичну резистентність еритроцитів, жирнокислотний склад ліпідів та ультраструктуру органів-мішеней у порівняльному аспекті.

На кафедрі фармакології НМУ проводяться дослідження щодо визначення впливу синтетичних і природних метаболічних препаратів (ангіоліну, елгацину) на функцію та метаболізм серцево-судинної системи з метою оптимізації лікування АГ [І.С. Чекман, 2009; Н.О. Горчакова, 2010; О.О. Нагорна, 2013; А.М. Пузиренко, 2013]. Проте відсутня інформація про властивість цих метаболічних засобів впливати на антигіпертензивну ефективність небівололу, ніфедипіну, периндоприлу та індапаміду, а також на обмін речовин та ультраструктуру міокарда. Отримані дані щодо розв'язання цих питань можуть сприяти підвищенню ефективності фармакотерапії АГ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі фармакології НМУ імені О.О. Богомольця, є фрагментом науково-дослідних робіт «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів», № держ. реєстрації 0111 U 009417 та «Обґрунтування ефективності метаболічних препаратів при сумісному застосуванні з антигіпертензивними лікарськими засобами» № держ. реєстрації 0115 U 004158. Дисертант є співвиконавцем обох зазначених тем.

Мета дослідження: встановлення провідних факторів і закономірностей у лікувальній дії метаболічних лікарських засобів (ангіолін, елгацин) та антигіпертензивних препаратів (індапамід, небіволол, ніфедипін, периндоприл), окремо і при сумісному застосуванні антигіпертензивних та метаболічних засобів у щурів з артеріальною гіпертензією

Завдання дослідження:

1. Дослідити вплив небівололу, ніфедипіну, периндоприлу, індапаміду та їх в сумісному застосуванні з метаболічними препаратами ангіоліном, елгацином на артеріальний тиск у щурів з АГ.

2. Визначити дію небівололу, ніфедипіну, периндоприлу, індапаміду та їх при сумісному застосуванні з метаболічними препаратами ангіоліном, елгацином на осмотичні властивості мембран еритроцитів у щурів з АГ.

3. Встановити вплив небівололу, ніфедипіну, периндоприлу, індапаміду та їх в сумісному застосуванні з метаболічними досліджуваними засобами на жирнокислотний склад ліпідів міокарда у щурів з АГ

4. Вивчити вплив небівололу, ніфедипіну, периндоприлу, індапаміду та їх в сумісному застосуванні з метаболічними препаратами – ангіоліном і елгацином на ультраструктуру та морфометрію міокарда щурів з АГ.

5. Провести порівняльну оцінку квантово-фармакологічних властивостей молекул небівололу, ніфедипіну, периндоприлу, індапаміду, ангіоліну, елгацину та визначити значимість їх структури для зв'язку з рецепторами та мембранами.

6. Обґрунтувати нові підходи до застосування антигіпертензивних препаратів спільно з метаболічними засобами.

Об'єкт дослідження. Спадкова індукована стресом артеріальна гіпертензія.

Предмет дослідження. Морфологічні, фізіологічні та біохімічні зміни в міокарді, нирках, печінці, головному мозку щурів з артеріальною гіпертензією до та після застосування досліджуваних препаратів (небіволол, периндоприл, ніфедипін, індапамід, ангіолін, елгацин). Квантово-хімічні показники молекул небівололу, периндоприлу, ніфедипіну, індапаміду.

Методи дослідження. Фізіологічні (вимірювання артеріального тиску, осмотична резистентність еритроцитів). Біохімічні (кількість жирних кислот). Морфометричні, квантово-хімічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше на основі проведених комплексних досліджень сформовані системні уявлення про зміни метаболізму, структурних, морфологічних показників у міокарді, головному мозку, печінці, нирках та крові щурів з артеріальною гіпертензією. Установлено, що зменшується кількість гранул у кардіоміоцитах правого передсердя щурів з артеріальною гіпертензією порівняно з нормотензивними щурами, підвищується вміст маркерів окисної модифікації мітохондріальних білків кетонфенілгідразонів та альдегідфенілгідразонів, збільшується ступінь відкриття мітохондріальної пори в ізольованих мітохондріях тканини головного мозку та міокарда щурів з артеріальною гіпертензією.

Уперше встановлено, що периндоприл ефективніше, ніж ніфедипін й індапамід, відновлює об'ємну щільність міофібрил, структуру каналців саркоплазматичної сітки, площу, кількісну та об'ємну щільність мітохондрій кардіоміоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією. Периндоприл, небіволол та індапамід, на відміну від ніфедипіну, збільшують кількість гранул передсердного натрійуретичного пептиду у правому передсерді щурів з артеріальною гіпертензією.

Уперше на щурах з артеріальною гіпертензією встановлено, що сумісне застосування небівололу з метаболічними лікарськими засобами відновлює жирно-кислотний склад міокарда до контрольних величин. Небіволол у поєднанні з елгацином збільшує довжину саркомерів, зменшуючи перескорочення міофібрил у лівому шлуночку істотноше, ніж інші комбінації препаратів. Периндоприл та індапамід у взаємодії з елгацином відновлюють показники осмотичної резистентності еритроцитів, ніфедипін з ангіоліном нормалізує показники розподілу мітохондрій за площею у кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночка порівняно з монотерапією. Індапамід при застосуванні сумісно з

елгацином покращує енергетичні запаси в міокарді: збільшує кількість АТФ, аденілових нуклеотидів, енергетичний потенціал та індекс фосфорилування у щурів з АГ.

Уперше визначені квантово-хімічні властивості молекули небівололу, яка є поліфункціональною за хімічною структурою: атом азоту відповідає за зв'язування молекули з бета-рецептором, що характеризує особливість первинної фармакологічної реакції. Значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп у периндоприлу свідчать про можливість взаємодії з полярними та неполярними складовими біомембран. У молекулі індапаміду найбільший надлишок електронної густини має атом азоту сульфаніламідної групи. Проведені розрахунки дали змогу встановити, що електронодонорними центрами в молекулі ніфедипіну є метильні групи, а електроноакцепторними – карбоксильні групи та нітрогрупа фенільного кільця.

Уперше здійснено теоретичне та експериментальне обґрунтування доцільності поєднаних введень ангіоліну й елгацину в комплексному лікуванні артеріальної гіпертензії за умов сумісного застосування з індапамідом, небівололом, ніфедипіном, периндоприлом.

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведених досліджень експериментально обґрунтовують доцільність і перспективність застосування нового напрямку фармакотерапії АГ – комбінованого впливу на біохімічні та структурні зміни в органах-мішенях шляхом сумісного застосування антигіпертензивних препаратів небівололу, периндоприлу, ніфедипіну та індапаміду разом із метаболічними лікарськими засобами – ангіоліном та елгацином в клініці. Відновлення структурних компонентів кардіоміоцитів, особливо мітохондрій, саркомерів, нормалізація вмісту жирних кислот, підвищення кількості передсердних гранул, АТФ засвідчує, що додаткове застосування метаболічних засобів (ангіолін, елгацин) із вираженим антиоксидантним і опосередкованим слабким гіпотензивним впливом посилює фармакодинамічні ефекти антигіпертензивних препаратів (небіволол, периндоприл, індапамід, ніфедипін) порівняно з монотерапією в плані впливу на структурні та функціональні зміни міокарда. Сумісне застосування антигіпертензивних і метаболічних засобів сприяє зменшенню проявів патогенетичних механізмів артеріальної гіпертензії, а саме здійснює вибіркового гіпотензивний, енергетичний і метаболічний ефект та реалізує захисну дію за умов патологічного стану.

Стратегія одночасного зниження артеріального тиску та зменшення вираженості метаболічних змін в органах-мішенях дасть змогу істотно зменшити ризик розвитку ускладнень артеріальної гіпертензії.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно провів літературний і патентно-інформаційний пошук щодо формування основних світових пріоритетів в рамках мети дисертаційної роботи. Мета і завдання роботи сформульовані разом із науковим консультантом професором І.С. Чекманом. Автор самостійно проводив формування груп тварин, постановку всіх серій експериментальних

досліджень. Самостійно здійснив аналіз, статистичну обробку даних та оформлення роботи. Участь співавторів публікацій полягала в консультативній допомозі та технічному процесі. Дисертантом не запозичені результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на засіданні кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, а також на міжнародних і регіональних науково-практичних конференціях, симпозіумах і з'їздах: шостій міжнародній науково-практичній конференції (м. Полтава, 17-19 травня 2010 р.); XIII Конгресі СФУЛТ (м. Львів, 01-03 жовтня 2010 р.); Науково-практичних конференціях «Актуальні проблеми морфології, присвяченій 70-річчю заслуженого діяча науки та техніки України професора Я.І. Федонюка» (м. Тернопіль, 16-17 квітня 2010 р.); «Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування» (м. Івано-Франківськ, 2011 р.); науковому форумі, присвяченому 170-річчю кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ, 25-26 травня 2011 р.); на науково-практичній конференції до всесвітнього дня здоров'я (м. Київ, 2011 р.); на XI з'їзді ВУЛТ (м. Львів, 28-30 вересня 2012 р.); XIII Международной научной школе-конференции (Казань, 9-13 июня, 2016 г.)

Публікації. За темою дисертації опубліковано 44 роботи, з них 28 статей у фахових виданнях, 1 монографія, з них 6 статей в журналах, які входять у міжнародні наукометричні бази, отримано 5 патентів на корисну модель, 9 робіт опубліковані в збірниках матеріалів конференцій, інформаційний лист.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 328 сторінках машинописного тексту. Робота складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, обговорення та списку використаних джерел, з них 175 кирилицею і 385 латиницею. Дисертація ілюстрована 47 таблицями і 72 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи досліджень. Експериментальні дослідження здійснені згідно з вимогами та рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, порядку визначення установ, які проводять доклінічне вивчення лікарських засобів» (Наказ МОЗ України № 441 від 01.11.2001 зі змінами, внесеними за Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 602 від 14.11.2005). У дисертаційній роботі застосовували препарати: небіволол (ТЕВА – Угорщина), периндоприл (Рихтер – Польща), ніфедипін (Дарниця – Україна), індапамід (Хемофарм – Україна), ангіолін – (НВО «Фарматрон» – Україна), елгацин (ЗАТ НВЦ «БХФЗ» – Україна), хімічні та біохімічні реактиви фірми «Sigma» (США).

Усі експериментальні процедури виконані відповідно до вимог GLP,

методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [А.В. Стефанов, 2005], а також «Положення про використання тварин у біомедичних дослідженнях» та Статуту Української асоціації з біоетики та норм GLP (1992).

Комітетом з біоетики НМУ (протокол № 91 від 25.11.2015) встановлено, що проведені експериментальні дослідження не суперечать сучасним вимогам біоетики, морально-етичним нормам міжнародних положень стосовно експериментальних досліджень.

Досліди проведені на 350 статевозрілих білих щурах обох статей з початковою масою 170-220 г. Робота з тваринами проводилась згідно з міжнародними вимогами про гуманне ставлення до тварин і з дотриманням вимог директиви 86/609/ЕЕС з питань захисту тварин. Тварин утримували на стандартному раціоні за природної зміни дня і ночі. Доступ тварин до води був вільним. Усі маніпуляції, які можуть завдавати болю, проведені під тіопентал-натрієвим наркозом (40 мг/кг) [А.В. Стефанов, 2001].

Усього досліджено 40 нормотензивних WKY (normotensive Wistar-Kyoto rats) і 310 щурів з АГ лінії СІСАГ (спадково індукована стресом артеріальна гіпертензія). Експериментальні тварини були поділені на 16 груп: 1^{-а} – інтактна група (40 нормотензивних щурів); 2^{-а} контрольна група – 20 щурів з АГ; 3^{-а} група з 10 щурів з АГ, яким вводили небіволол дозою (1 мг/кг); 4^{-а} група з 10 щурів з АГ, яким вводили ніфедипін дозою (20 мг/кг); 5^{-а} група з 10 щурів з АГ, яким вводили периндоприл дозою (1 мг/кг); 6^{-а} група з 10 щурів з АГ, яким вводили індапамід дозою (1 мг/кг); 7^{-а} група з 10 щурів з АГ, яким вводили ангіолін дозою (5 мг/кг); 8^{-а} група з 10 щурів з артеріальною гіпертензією, яким вводили елгацин дозою (1 мг/кг). Комбінації препаратів вводили в дозах як при монотерапії. Розчинником для всіх препаратів слугувала вода. Перед оральним введенням щурів зважували і давали препарати. Вибір ефективних доз визначали на основі літературних даних. Тварин вилучали з експерименту за обставин, не пов'язаних із застосуванням препарату. Тривалість досліду – 60 днів. Артеріальний тиск вимірювали на хвостовій артерії щурів за допомогою спеціального приладу (плетизмограф) і реєстрували у міліметрах ртутного стовпчика (мм рт. ст.). Вимірювання проводили тричі на хвостовій артерії щурів з усередненням отриманих результатів. Осмотичну резистентність еритроцитів визначали за ступенем гемолізу мембран еритроцитів (у відсотках) у серії забуферних гіпотонічних розчинів натрію хлориду від 0,5% до 0,1% (рН 7,4). Гемоліз еритроцитів встановлювали на фотометрі.

Якісний і кількісний жирнокислотний склад ліпідів тканин міокарда, печінки та нирок експериментальних щурів вивчали методом газорідинної хроматографії. Розділення жирних кислот (ЖК) здійснювали на хроматографі з полум'яноіонізаційним детектором в ізотермічному режимі «Цвет-500» (Росія). Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримання піків стандартних ЖК. Кількісну оцінку ЖК ліпідів нирок щурів проводили методом нормування площин піків етильованих похідних ЖК і визначали їхній склад у

відсотках. Зважаючи на статистичну похибку, аналізували жирнокислотний обмін за біохімічними класами ЖК (НЖК, ННЖК).

Характерним проявом оксидативного стресу є поява пептидних молекул різної довжини внаслідок вільнорадикального окиснення пептидних зв'язків та радикалів. Для кількісної оцінки цих змін визначали рівень молекул середньої маси (МСМ) у гомогенатах досліджуваних органів, що базується на осадженні білків з досліджуваної рідини 10% розчином трихлороцтової кислоти з наступним центрифугуванням і визначенням абсорбції світла супернатантом, у 10 разів розведеним дистильованою водою. Визначалися три фракції МСМ з довжиною поглинання хвилі 280, 272 і 254 нм. Встановлювали ступінь спонтанної та метал-каталізованої модифікації білка за методикою В. Halliwell (1999).

Виділення мітохондрій із гомогенатів тканин серця проводили методом диференціального центрифугування на рефрижераторній центрифугі «Sigma 3-30k» («Sigma Laborzentrifugen GmbH», Німеччина) за температури +4°C.

У мітохондріальній фракції визначали ступінь окислювальної модифікації білків (ОМБ) за реакцією взаємодії окислених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням альдегідфенілгідразонів (АФГ), що мають максимум поглинання за 270 нм і кетонфенілгідразонів (КФГ) з максимумом поглинання за 363 нм. Для оцінки процесів енергетичного обміну в тканинах міокарда та функціональної активності мітохондрій на підставі отриманих даних розраховували такі показники енергозабезпечення: енергетичний заряд (ЕЗ), енергетичний потенціал (ЕП), індекс фосфорилування (ІФ), термодинамічний контроль дихання (ТКД) [Д. Мецлер, 1980; И.С. Чекман, 2010]. Інтегральним показником системної мітохондріальної дисфункції є процес відкриття гігантських мітохондріальних пор (МП), виділених із тканини серця експериментальних тварин.

Для електронномікроскопічних досліджень матеріалом слугував міокард лівого шлуночка серця. Напівтонкі та ультратонкі зрізи з блоків отримували на ультратомах LKB (Швеція) та Reichert (Австрія). Ультратонкі зрізи контрастували 2% розчином уранілацетату та цитратом свинцю і досліджували під електронним мікроскопом ПЕМ-125К зі збільшенням 6-40 тисяч. Стереологічні показники отримували за допомогою програми KAPPA та програмного забезпечення Carl Zeiss (AxioVision SE64 Rel.4.9.1).

Квантово-фармакологічні молекулярні структури лікарських засобів досліджували за показниками: енергії сольватації, вільної енергії у водному розчині з урахуванням ефектів сольватації-десольватації, енергії молекулярних орбіталей і значення дипольного моменту, встановлених за допомогою теорії функціоналу густини [W.A. Kohn, 1965], з використанням гібридного функціоналу B3LYP [A.D. Becke, 1993.] у неемпіричному базисі 6-31G (d, p) із поляризаційними функціями та сольватаційної моделі IEF PCM програмного пакету GAMESS [M.W. Schmidt, 1993].

Статистично обробляли дані за допомогою пакета програм «Statistica 6.0» («StatSoft», США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Для кожної досліджуваної

величини визначали показники середнього арифметичного (M) і стандартної помилки репрезентативності середнього арифметичного (m). Нормальність розподілу оцінювали за критеріями Shapiro-Wilk (W). У разі розподілу, що відрізняється від нормального, або аналізу порядкових змінних використовували Mann-Whitney для 2-х непов'язаних вибірок, для більшого числа вибірок – критерій Kruskal-Wallis.

Результати досліджень та їх обговорення

В інтактних щурів артеріальний тиск до початку експерименту становив $104,6 \pm 5,0$ мм рт. ст., через 60 днів практично не змінився ($106 \pm 5,0$ мм рт. ст.). У щурів з артеріальною гіпертензією на початку експерименту артеріальний тиск фіксували у межах $157,0 \pm 5,6$ мм рт. ст., а через 60 діб – $156 \pm 5,0$ мм рт. ст., тобто цей показник залишався статистично однотипним протягом усього періоду спостережень і був статистично вищим, ніж у нормотензивних щурів ($P < 0,05$). У щурів з АГ, які отримували небіволол, периндоприл, ніфедипін, індапамід артеріальний тиск через 60 діб знизився на 7-11%. У щурів з АГ, яким вводили ангіолін та елгацин, артеріальний тиск вірогідно не відрізнявся від показників у гіпертензивних щурів без лікування, що свідчить про відсутність підсилення гіпотензивного ефекту у метаболічних препаратів протягом 60 днів.

Отримані результати експериментальних досліджень змін ОРЕ у щурів з АГ свідчать про порушення функції еритроцитарних мембран у тварин з цією патологією. Так, майже вдвічі зростав ступінь гемолізу еритроцитів в 0,4% розчині ($57,3 \pm 8,4\%$ проти $24,3 \pm 5,6\%$ у контролі) ($P < 0,05$). Застосування небівололу зменшило проникність мембран гіпертензивних щурів ($44,5 \pm 6,8\%$ проти $57,3 \pm 8,4\%$) до лікування. Периндоприл знижував ОРЕ у щурів з артеріальною гіпертензією на 52%, індапамід – на 40%, небіволол – на 54%, ніфедипін – на 6% ($P < 0,05$). Метаболічні препарати знижували ОРЕ у щурів з артеріальною гіпертензією: ангіолін – на 59%, елгацин на – 46% ($P < 0,05$). Поєднання небівололу з ангіоліном зменшувало ОРЕ – на 54%, небівололу з елгацином – на 46% ($P < 0,05$).

Вміст ЖК у досліджуваних органах і плазмі крові нормотензивних і гіпертензивних щурів представлений у таблиці 1. В інтактних статевозрілих щурів у плазмі крові та життєво важливих органах – серці, нирці, печінці – вміст насичених (НЖК) і ненасичених (ННЖК) кислот незначно відрізнявся між собою. Вміст НЖК у цих органах коливався від ≈ 35 до 40%, ННЖК – від ≈ 60 до 66% (табл. 1).

У досліджених органах серед НЖК у найбільшій кількості представлена пальмітинова ЖК (20-25%), удвічі менше стеаринової (7-12%), тоді як міристинова, пентадеканова та маргарінова ЖК виявлені в незначній (до 2%) кількості. Загальний вміст пальмітинової та стеаринової ЖК у досліджених органах приблизно однаковий. Висока концентрація цих кислот обумовлена тим, що саме з них у мітохондріях утворюється переважна більшість АТФ. Їх

співвідношення мало зворотно пропорційний характер, що підтверджується кореляційним аналізом – (0,744), тобто, чим більший вміст пальмітинової ЖК, тим менший – стеаринової ЖК.

Ненасичені ЖК належать до класу омега-6-ненасичених ЖК і незамінні для нормального функціонування організму. У найбільшій кількості представлена арахідонова ЖК, яка має найбільшу біологічну активність порівняно з іншими ЖК цього класу – впливає на функціонування рецепторів, транспортних і сигнальних систем. Окрім того, внаслідок метаболізму арахідонової ЖК утворюються простагландини, тромбосани та лейкотрієни, які відіграють важливу роль у разі запалення. Олеїнова ЖК, попередником якої є пальмітинова ЖК, представлена в межах, близьких до вмісту стеаринової ЖК. Пальмітинова і стеаринова ЖК є джерелом енергії у клітинах. Олеїнова ЖК чималою мірою визначає та змінює проникність плазматичних мембран. У найменшій кількості виявлена ліноленова ЖК, найменш активна, яка посилює біологічну активність лінолевої кислоти. Вміст останньої близький до концентрації стеаринової та олеїнової ЖК у нирці, печінці та плазмі, тоді як у міокарді вона представлена в дещо більшій кількості (рис. 1 і 2).

У статевозрілих щурів лінії СІСАГ вміст ЖК у досліджених органах відрізнявся від такого в інтактних щурів. Відмінності в усіх органах мали однакову спрямованість: вміст НЖК був значно меншим, а ННЖК – істотно більшим, аніж у контролі. При цьому виразність змін у серці, нирці та печінці була приблизно однаковою, тоді як у плазмі крові ці зміни були суттєвими (табл. 1).

У групі НЖК вміст пальмітинової ЖК істотно зменшувався, порівняно з контролем, в усіх досліджуваних органах. Вміст стеаринової ЖК значно знижувався тільки у плазмі крові, міристинової, пентадеканової та маргаринової ЖК, представлених у незначній кількості до 2%, зменшувався в печінці та плазмі крові.

У групі ННЖК в усіх органах змінювався вміст арахідонової ЖК, кількість якої збільшувалась порівняно з контролем.

У печінці змінювався вміст усіх досліджуваних ННЖК та НЖК (табл. 1). Це може обумовлюватися тим, що синтез більшості ЖК і їх перетворення із насичених у ненасичені відбувається в мікросомах і мітохондріях клітин печінки. Вміст ЖК в організмі тісно пов'язаний із процесами β -окиснення ліпідів, які відбуваються у мітохондріях більшості клітин. Унаслідок цих процесів, з одного боку, утворюються молекули АТФ, а з іншого – подовжуються ланцюги існуючих жирних кислот і НЖК перетворюються в ННЖК.

Досліджувані антигіпертензивні засоби змінювали в органах-мішенях кількість суми насичених жирних кислот. Небіволол призводив до надлишкового перерозподілу в міокарді НЖК, що на 23% більше, аніж у нормотензивних щурів, і зменшення кількості ЖК (на 12% більше, ніж у нормотензивних щурів) (рис. 3).

Таблиця 1

**Вміст жирних кислот у % у серці, нирці, печінці, плазмі крові
нормотензивних та гіпертензивних щурів**

Назва ЖК	Міокард		Нирки		Печінка		Плазма	
	НТ	АГ	НТ	АГ	НТ	АГ	НТ	АГ
Міристинова 14:00	1,2 ±0,32	1,2 ±0,34	3,3 ±0,25	1,7 ±0,26*	1,4 ±0,35	0,8 ±0,11*	1,8 ±0,16	1,2 ±0,16*
Пентадеканова 15:00	0,6 ±0,16	0,5 ±0,18	0,6 ±0,17	0,5 ±0,18	1,4 ±0,38	0,5 ±0,13*	0,8 ±0,05	0,5 ±0,05*
Пальмітинова 16:00	19,5 ±1,04	13,7 ±1,06*	24,4 ±1,14	20,1 ±1,06*	24,7 ±1,22	20,6 ±1,15*	25,5 ±1,42	16,1 ±1,07*
Маргарінова 17:00	0,4 ±0,12	0,3 ±0,17	0,4 ±0,19	0,6 ±0,11	0,8 ±0,18	0,4 ±0,12*	0,5 ±0,05	0,5 ±0,05
Стеаринова 18:00	12,6 ±1,03	10,7 ±1,06*	10,4 ±1,12	8,2 ±0,81*	11,6 ±1,06	12,2 ±0,72	7,7 ±0,76	6,3 ±0,63
Олеїнова 18:01	8,6 ±0,51	7,6 ±0,81	7,4 ±0,94	10,2 ±1,07*	8,9 ±1,01	6,1 ±0,17*	10,1 ±1,08	8,2 ±0,71
Лінолева 18:02	19,1 ±1,21	17,2 ±1,04	12,8 ±1,05	11,6 ±1,09	9,6 ±0,64	6,5 ±0,78*	10,5 ±1,03	9,2 ±0,95
Ліноленова 18:03	0,6 ±0,14	0,5 ±0,17	0,5 ±0,12	0,5 ±0,17	0,7 ±0,18	0,5 ±0,11*	0,7 ±0,14	0,8 ±0,15
Арахідонова 20:04	37,4 ±1,48	48,3 ±1,69*	40,2 ±1,47	47,3 ±1,6 *	40,9 ±1,24	52,2 ±1,39*	42,4 ±1,67	55,2 ±1,58*
Сума НЖК	34,3 ±1,93	26,4 ±1,83*	39,1 ±1,67	29,7 ±1,85*	39,9 ±2,02	30,7 ±1,63*	36,3 ±1,83	24,6 ±1,82*
Сума ННЖК	65,7 ±1,95	73,6 ±1,81*	60,9 ±1,63	70,3 ±1,82*	60,1 ±2,04	69,3 ±1,61*	63,7 ±1,88	74,4 ±1,87*

Примітки:

НТ – нормотензивні щури;

АГ – щури з артеріальною гіпертензією;

* – різниця у порівнянні з контролем (P<0,05).

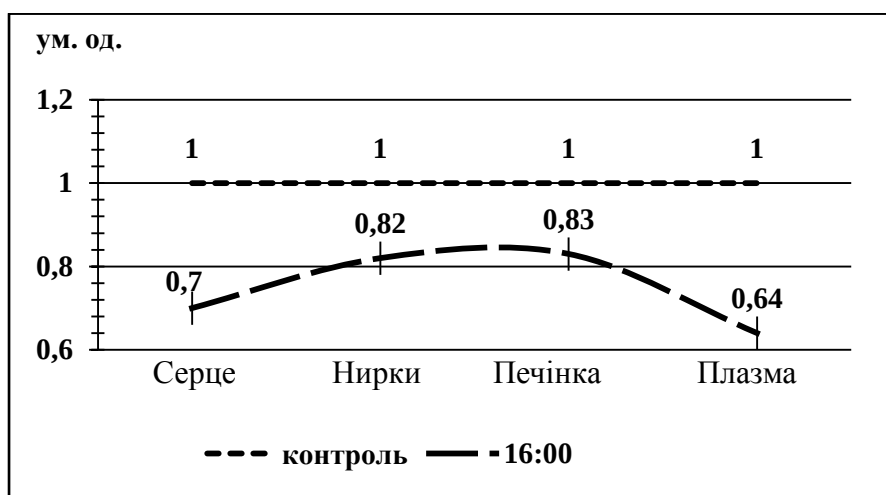


Рис. 1. Відмінності вмісту пальмітинової (16:0) ЖК у щурів з АГ від аналогічного показника у контрольних тварин. По осі абсцис – об'єкт дослідження. По осі ординат – вміст ЖК в умовних одиницях (показник у контролі прийнятий за 1).

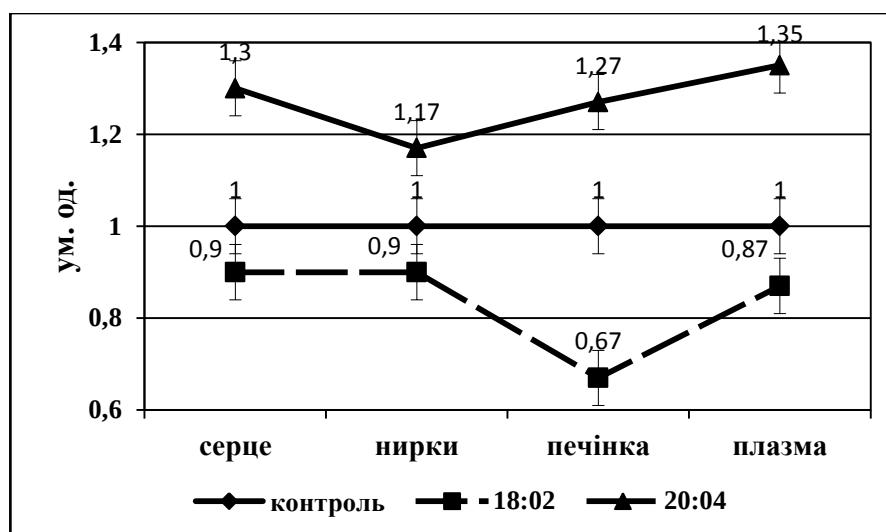


Рис. 2. Відмінності вмісту лінолевої (18:2) та арахідонової (20:4) ЖК у щурів з АГ від аналогічного показника у контрольних тварин. По осі абсцис – об'єкт дослідження. По осі ординат – вміст ЖК в умовних одиницях (показник у контролі прийнятий за 1).

Основним субстратом для таких перетворень є пальмітинова ЖК. Тому зменшення її кількості корелювало зі змінами АТФ. У мітохондріальній фракції міокарда щурів з АГ містилось $1,401 \pm 0,058$ мкмоль АТФ на 1 г тканини, що майже вдвічі менше ($P < 0,05$) (табл. 3).

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 у клітині [К.Н. Белослудцев, 2012]. Це збігається з отриманими результатами щодо збільшення ступеня відкриття мітохондріальних пор в ізольованих мітохондріях міокарда щурів з АГ, в яких $\Delta E = 0,163 \pm 0,011$ проти $\Delta E = 0,018 \pm 0,001$ в контролі ($P < 0,05$), (табл. 6).

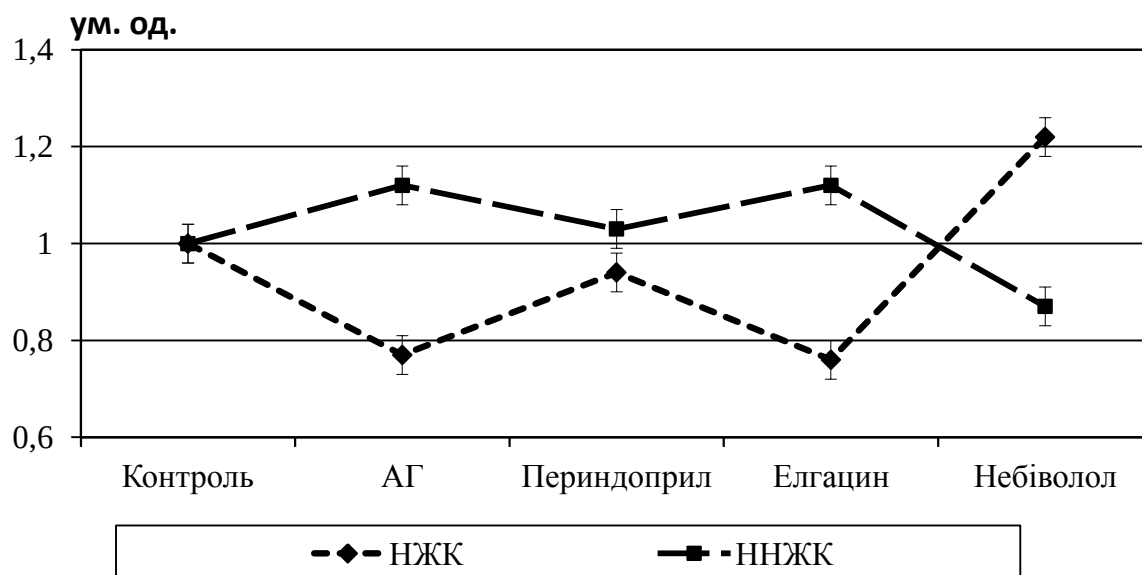


Рис. 3. Зміни вмісту НЖК і ННЖК у міокарді щурів з АГ та після застосування АП. По осі ординат – вміст ЖК в умовних одиницях (показник у контролі прийнято за 1).

Небіволол сумісно з метаболічними препаратами у щурів з АГ відновлював кількісні показники арахідонової кислоти в міокарді до контрольних величин (рис. 4 і 5).

Враховуючи це, можна припустити, що в серці та нирках кількість арахідонової кислоти збільшується, в основному, внаслідок її утворення із мембранних фосфоліпідів. Причому це більше виражене у серці, де в разі гіпертензії, як загальновідомо, кальцієвий обмін суттєво порушений. У печінці, найімовірніше, задіяні обидва шляхи надлишкового утворення арахідонової ЖК. На користь цього свідчать такі факти. По-перше, в печінці спостерігалось значне зменшення відсотка лінолевої ЖК – кислоти, яка є обов'язковим попередником арахідонової ЖК, тоді як у серці та нирках її вміст не змінювався (табл. 1). По-друге, саме в печінці відбувається основний синтез поліненасичених ЖК. Тобто, в серці, нирках та печінці зміни у співвідношенні ННЖК за гіпертонії, хоча й однаково спрямовані, проте мають свої особливості, що зумовлено, передусім, різницею ферментного складу тканин. Ще однією причиною високих рівнів арахідонової ЖК може бути неможливість її взаємодії з білковими комплексами іонних каналів, білками екзо- й ендоцитозу через оксидне пошкодження білків, яке фіксується у щурів з АГ. До таких білків можуть входити і білки-переносники

жирних кислот, що захищають клітини проти надмірного зростання вмісту арахідонової ЖК.

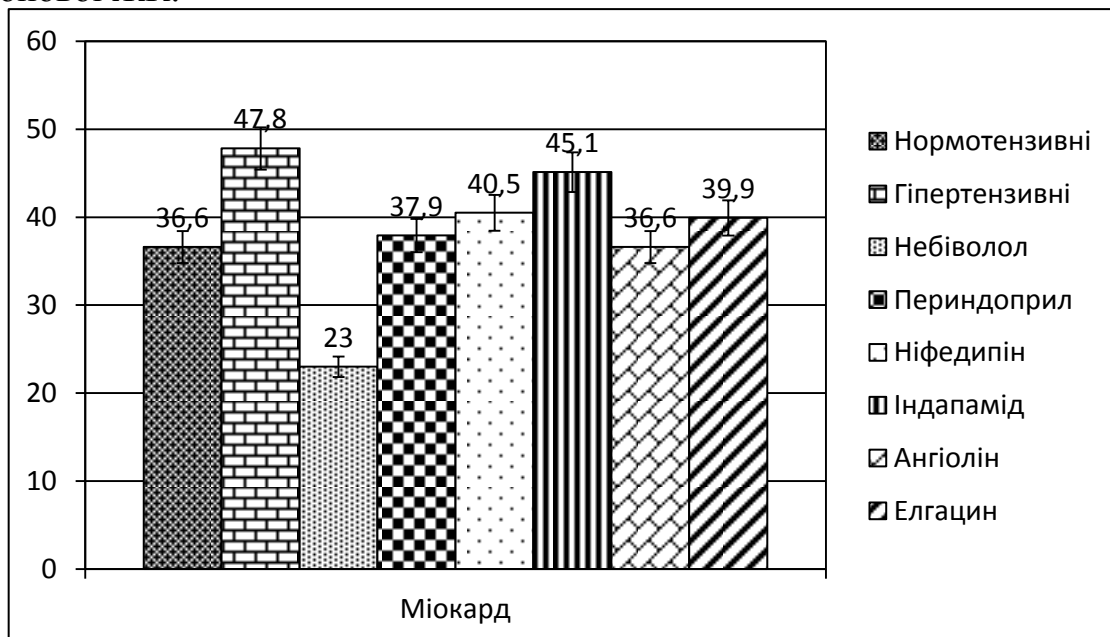


Рис. 4. Вміст арахідонової кислоти (%) в міокарді щурів з артеріальною гіпертензією в разі застосування досліджуваних препаратів без комбінацій ($P < 0,05$).

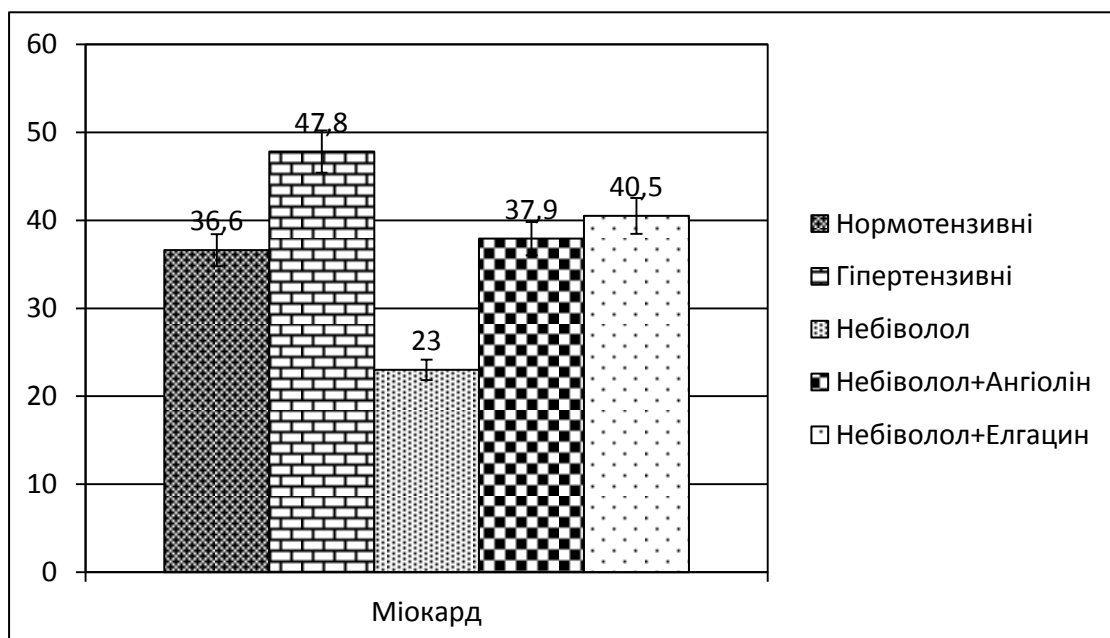


Рис. 5. Вміст арахідонової кислоти (%) в міокарді щурів з артеріальною гіпертензією при сумісному застосуванні досліджуваних препаратів ($P < 0,05$).

Антигіпертензивні препарати спільно з метаболічними засобами суттєво поліпшували ультраструктуру міокарда лівого шлуночка щурів з АГ. Переважна більшість кардіоміоцитів містила міофібрили, організовані в типові саркомери, без ознак перескорочення. Міофібрили в основному зберігали свою цілісність. Збільшувався об'єм, який займали міофібрили у кардіоміоцитах при застосуванні індапаміду з ангіоліном (до $50,14 \pm 3,40\%$ проти $38,03 \pm 2,73\%$ ($P < 0,05$), порівняно з тим, що спостерігається у тварин з АГ. Останній показник був значно меншим, аніж у щурів контрольної групи (табл. 2).

Кількісний аналіз, у свою чергу, показав, що довжина саркомера в контрольній групі варіювала в межах 0,7-1,2 мкм за середнього показника $1,23 \pm 0,01$ мкм. У щурів з АГ цей параметр на 30% нижче, ніж у контролі ($P < 0,05$). Водночас відзначалось $\approx 10\%$ перерозтягнутих саркомерів, довжина яких перевищувала 1,2 мкм. Після застосування периндоприлу середня довжина саркомерів зростала до $1,02 \pm 0,01$ мкм, порівняно з нелікованими щурами, але все ж залишалось меншою, ніж у контролі ($P < 0,05$) (табл. 2). Ці зміни були спричинені зменшенням кількості невеликих за довжиною саркомерів, серед яких відсутні різко звужені структури.

Зміни, яких зазнавав скоротливий апарат кардіоміоцитів за артеріальної гіпертензії та після застосування периндоприлу, пов'язані зі змінами енергетичного апарату – мітохондрій.

У контролі мітохондрії мали округлу або дещо витягнуту форму з чітко структурованими зовнішніми мембранами, щільно упакованими кристами та нешироким електронно-прозорим міжкристним простором (рис. 6, А). У щурів з АГ мітохондрії були зміненими та демонстрували спектр ультраструктурних змін. Частина мітохондрій, зберігаючи цілісність зовнішніх мембран, містила меншу кількість крист, які розташовувались в ущільненому матриксі (рис. 6, Б).

Інші мітохондрії мали звивисту зовнішню мембрану, нерівномірно розширений міжкристний простір, який подекуди набував великих розмірів і надавав органелам вакуолізованого вигляду. Деякі мітохондрії з деструктурованою зовнішньою мембраною та кристами виглядали як гомогенна маса помірної електронної щільності. Спостерігались також поодинокі гіпертрофовані набряклі мітохондрії із залишками зовнішніх та внутрішніх мембран.

У щурів з АГ, які отримували антигіпертензивні препарати та особливо периндоприл, ультраструктура мітохондрій поліпшувалась, порівняно з контрольними тваринами. Позитивні зміни проявлялись кращою збереженістю зовнішніх мембран; значна частина мітохондрій містила чітко структуровані, паралельно орієнтовані кристи (рис. 7). Разом з тим, відзначались поширені мітохондрії зі звивистою зовнішньою мембраною та вакуолізованими кристами, які розповсюджені у нелікованих щурів з АГ. Окремі гіпертрофовані мітохондрії не набували гігантських розмірів і містили незначну кількість крист.

Таблиця 2

Морфометричні показники кардіоміоцитів у міокарді лівого шлуночка щурів при застосуванні досліджуваних препаратів

	Об'ємна щільність МФ, %	Довжина саркомера, мкм	Мітохондрії		
			Об'ємна щільність, %	Кількісна щільність, $10^{-2}/\text{мкм}^2$	Площа, 10^{-2}мкм^2
К	51,59 $\pm 1,55$	1,23 $\pm 0,01$	28,18 $\pm 1,18$	99,56 $\pm 2,83$	28,73 $\pm 0,69$
АГ	38,03 $\pm 2,73^*$	0,87 $\pm 0,01^*$	31,45 $\pm 1,66$	68,39 $\pm 2,34^*$	54,98 $\pm 4,61^*$
Небіволол	45,08 $\pm 0,81^*$	1,06 $\pm 0,01^*, **$	28,47 $\pm 0,57^{**}$	104,9 $\pm 1,5^{**}$	27,42 $\pm 2,05^{**}$
Периндоприл	45,87 $\pm 3,30^*, **$	1,02 $\pm 0,01^*, **$	27,98 $\pm 0,59^{**}$	83,09 $\pm 0,46^*, **$	34,64 $\pm 3,51^*, **$
Ніфедипін	41,23 $\pm 4,20^*, **$	1,07 $\pm 0,02^*, **$	29,17 $\pm 0,61^{**}$	75,12 $\pm 0,25^*, **$	41,17 $\pm 2,18^*, **$
Індапамід	42,12 $\pm 3,80^*, **$	1,04 $\pm 0,02^*, **$	30,11 $\pm 0,57^{**}$	77,16 $\pm 0,21^*, **$	39,14 $\pm 2,27^*, **$
Ангіолін	46,47 $\pm 3,30^*, **$	0,95 $\pm 0,01^*, **$	26,67 $\pm 0,59^{**}$	80,09 $\pm 0,46^*, **$	37,18 $\pm 3,51^*, **$
Елгацин	43,71 $\pm 2,38^*, **$	0,97 $\pm 0,01^*, **$	27,09 $\pm 1,91^{**}$	107,11 $\pm 2,71^*, **$	23,98 $\pm 1,71^{***}$
Елгацин та Небіволол	48,37 $\pm 3,20^*, **$	1,12 $\pm 0,01^*, **$	26,91 $\pm 0,59^{**}$	92,05 $\pm 0,44^*, **$	30,24 $\pm 3,31^*, **$
Ніфедипін та Ангіолін	48,18 $\pm 3,60$	1,05 $\pm 0,02$	30,12 $\pm 0,37$	81,21 $\pm 0,54$	40,55 $\pm 4,67$
Периндоприл Елгацин	45,87 $\pm 3,30^*, **$	1,02 $\pm 0,01^*, **$	27,98 $\pm 0,59^{**}$	83,09 $\pm 0,46^*, **$	34,64 $\pm 3,51^*, **$
Індапамід та Ангіолін	50,14 $\pm 3,40$	1,03 $\pm 0,02$	30,16 $\pm 0,31$	79,20 $\pm 0,51$	39,49 $\pm 4,12$

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P < 0,05$);

** – статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів із АГ ($P < 0,05$).

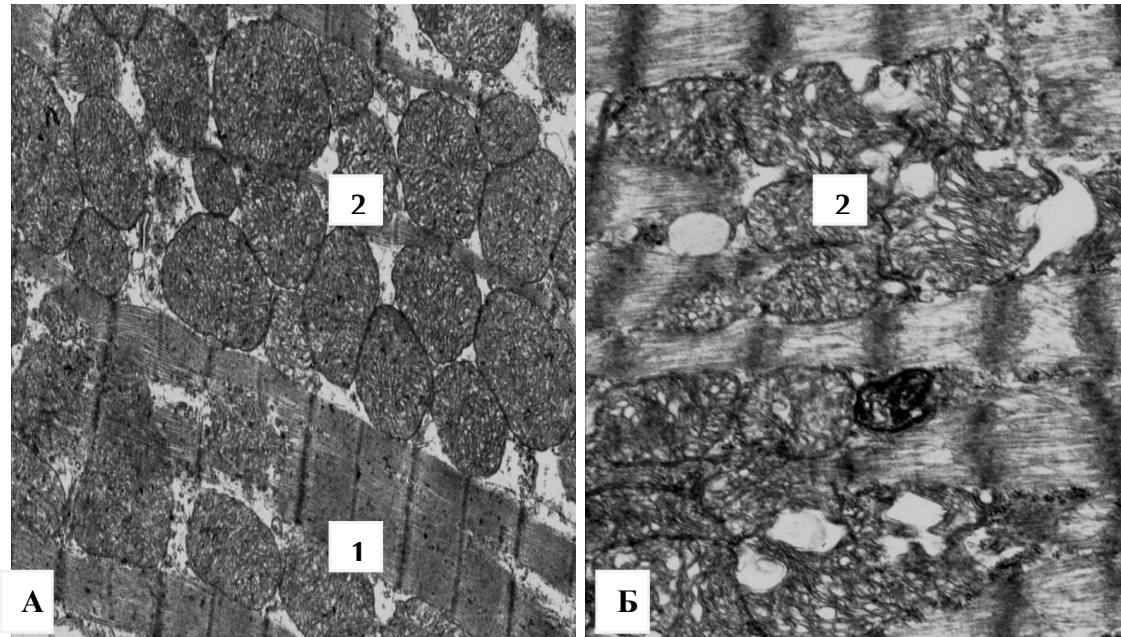


Рис. 6. Фрагмент кардіоміоцита міокарда лівого шлуночка серця інтактного (А) та гіпертензивного (Б) щурів. Міофібрили (1), мітохондрії (2). Зб.: x 14000.

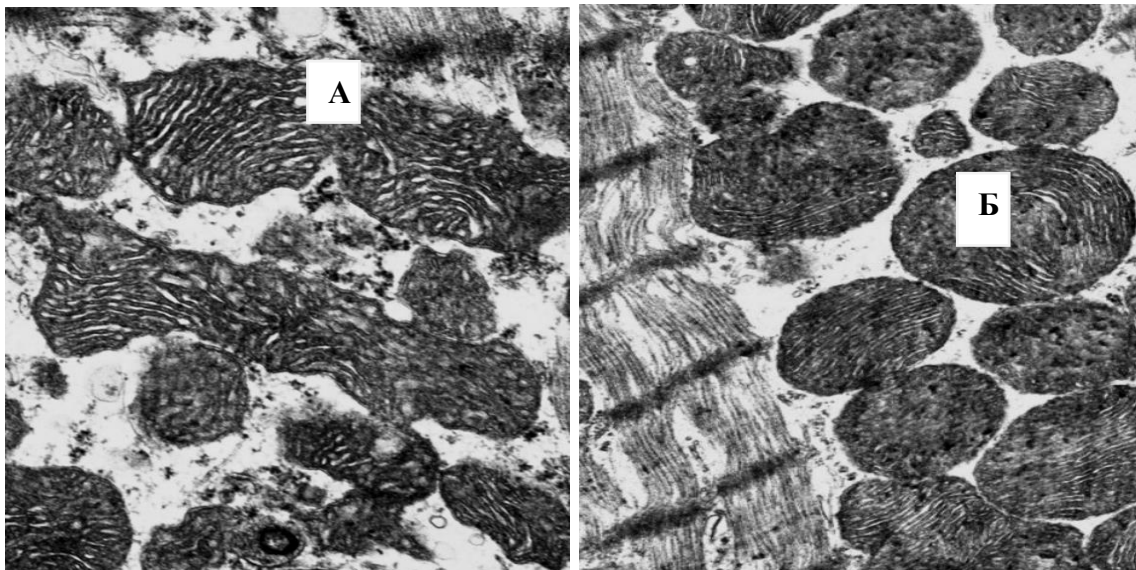


Рис. 7. Фрагменти кардіоміоцитів міокарда лівого шлуночка серця щурів з АГ, які отримували периндоприл. А, Б – мітохондрії із паралельно орієнтованими кристами. Зб.: x 16000.

У дослідних групах з індапамідом та елгацином концентрація лактату була нижчою на 42,9% і 13,7%, а за їх комбінованого введення – на 34,8% у порівнянні з монотерапією індапамідом ($P < 0,05$). Зниження вмісту лактату, який може використовуватися як адекватний енергетичний субстрат в умовах дефіциту АТФ, можна розцінювати як прояв вторинної мітохондріальної дисфункції. У щурів з АГ встановлено достовірне зниження концентрації АТФ і збільшення рівня

дефосфорильованих аденозинових нуклеотидів. Показники, що відображають ступінь заповнення високоенергетичними зв'язками системи АТФ-АДФ-АМФ, вказують на розвиток енергетичного дефіциту (табл. 3), (рис. 8 і 9).

Таблиця 3

Вплив індапаміду, елгацину та їх комбінації на стан енергетичного метаболізму в мітохондріальній фракції кардіоміоцитів щурів з АГ (мкмоль / г тканини)

№	Група	Лактат	АТФ	АДФ	АМФ
1	НТ	4,076 ±0,177	2,369 ±0,118	0,550 ±0,016	0,207 ±0,020
2	АГ	3,945 ±0,121	1,401 ±0,058 ¹	0,802 ±0,046 ¹	0,271 ±0,016 ¹
3	Індапамід	2,281 ±0,188 ^{1,2}	1,840 ±0,116 ^{1,2}	0,745 ±0,036 ¹	0,208 ±0,023 ²
4	Елгацин	3,452 ±0,335 ^{1,3}	1,950 ±0,135 ^{1,2}	0,714 ±0,043 ^{1,2}	0,221 ±0,020 ^{1,2}
5	Індапамід та Елгацин	3,559 ±0,240 ^{1,3,4}	2,802 ±0,160 ^{2,3,4}	0,780 ±0,034 ^{1,4}	0,183 ±0,021 ²

Примітки: 1 – достовірно до групи 1; 2 – достовірно до групи 2; 3 – достовірно до групи 3; 4 – достовірно до групи 4 (P<0,05).

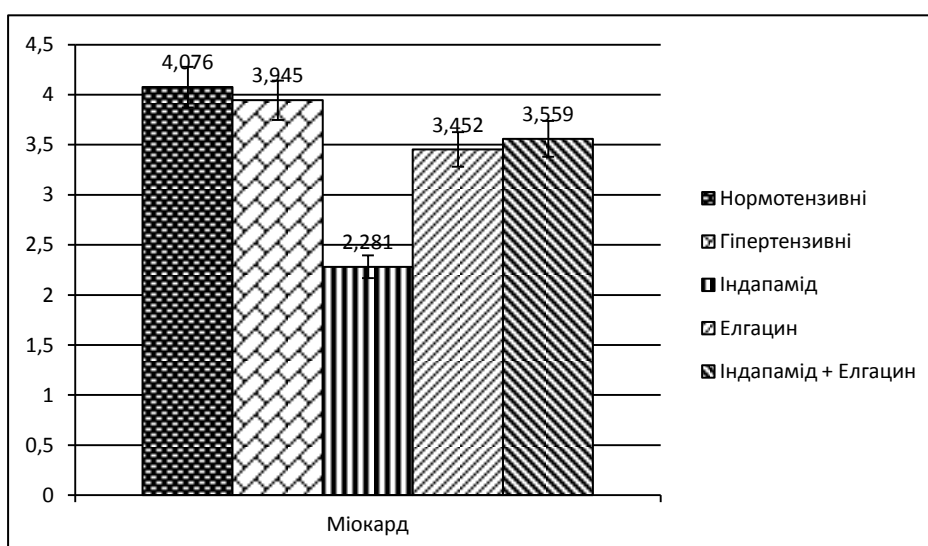


Рис. 8. Вплив індапаміду, елгацину та їх комбінації на вміст лактату в мітохондріальній фракції кардіоміоцитів щурів з АГ (мкмоль/г тканини) (P<0,05).

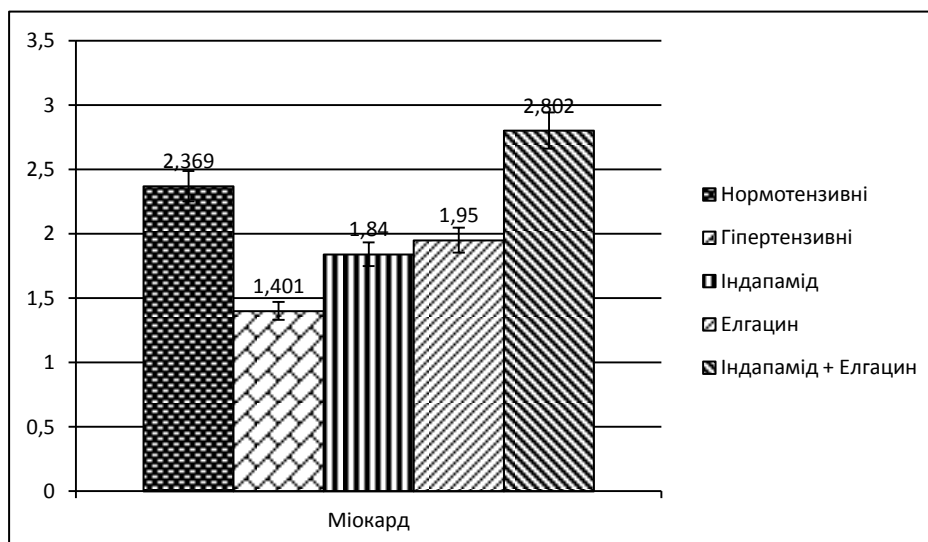


Рис. 9. Вплив індапаміду, елгацину та їх комбінації на кількість АТФ в мітохондріальній фракції кардіоміоцитів щурів з АГ (мкмоль/г тканини) ($P < 0,05$).

Показник енергетичного потенціалу (ЕП), що свідчить про зміни в активності дихального ланцюга мітохондрій, та індекс фосфорилування (ІФ), який характеризує співвідношення між АТФ і пулом АДФ-АМФ, були статистично значуще знижені в групах АГ і АГ + індапамід порівняно з показником нормотензивних щурів (табл. 4). На фоні комбінованої фармакотерапії рівень АТФ відновлювався до контрольних значень.

Таблиця 4

Вплив індапаміду, елгацину та їх комбінації на стан енергетичного метаболізму в мітохондріальній фракції кардіоміоцитів щурів з АГ (мкмоль/г тканини)

№	Група	ЕЗ	ЕП	ІФ	ТДК
1	НТ	3,569 ±0,122	4,305 ±0,408	4,509 ±0,129	2,657 ±0,254
2	АГ	2,760 ±0,061 ¹	1,749 ±0,135 ¹	2,021 ±0,102 ¹	2,958 ±0,160
3	Індапамід	3,001 ±0,210 ¹	2,469 ±0,118 ^{1,2}	2,677 ±0,122 ^{1,2}	3,581 ±0,221 ^{1,2}
4	Елгацин	3,113 ±0,231 ²	2,742 ±0,207 ^{1,2}	2,959 ±0,087 ^{1,2}	3,230 ±0,211 ¹
5	Індапамід та елгацин	3,904 ±0,108 ^{2,3,4}	3,592 ±0,305 ^{2,3,4}	3,774 ±0,128 ^{1,2,3,4}	4,262 ±0,168 ^{1,2,3}

Примітки: 1 – достовірно до групи 1; 2 – достовірно до групи 2; 3 – достовірно до групи 3; 4 – достовірно до групи 4 ($P < 0,05$).

Показник термодинамічного контролю дихання (ТДК), який відображає залежність активності дихального ланцюга мітохондрій від інтенсивності фосфорилування, був достовірно вищим у всіх дослідних групах з АГ. Таким чином, комбіноване застосування елгацину з індапамідом істотно впливає на енергетичний метаболізм у щурів з артеріальною гіпертензією, нормалізує активність фосфорилування та обміну лактату.

Вважається, що окислювальна модифікація білків (ОМБ) є одним з ранніх внутрішньоклітинних індикаторів пошкодження функціональних макромолекул кардіоміоцитів. Дисфункція мітохондрій, зазвичай, супроводжується інтенсивною генерацією активних форм кисню, що спричинює пошкодження білків і ліпідів як самих мітохондрій, так і інших клітинних компонентів. Аналізуючи експериментальні дані, слід зазначити, що в групі АГ був істотно (порівняно з нормотензивними щурами) підвищений прооксидантний потенціал мітохондрій міокарда.

Вміст продуктів спонтанної окисної модифікації мітохондріальних білків альдегідфенілгідразонів та кетофенілгідразонів (АФГ і КФГ) був достовірно вищим у групах АГ і в разі монотерапії. Підвищення маркерів метал-каталізувальної ОМБ свідчить про виснаження антиоксидантних резервів у мітохондріях. У групі з комбінацією індапаміду й елгацину виявлено часткове або повне інгібування спонтанної і стимульованої ОМБ (табл. 5).

Таблиця 5

Вплив індапаміду, елгацину та їх комбінації на ступінь окислювального пошкодження білків у мітохондріальній фракції кардіоміоцитів щурів з АГ (о.о.ш/г)

№	Група	Спонтанна ОМБ		Стимульована ОМБ	
		АФГ	КФГ	АФГ	КФГ
1	НТ	6,863 ±0,401	5,511 ±0,533	10,266 ±0,847	6,288 ±0,588
2	АГ	23,916 ±3,130 ¹	18,721 ±2,863 ¹	30,838 ±3,949 ¹	17,793 ±1,569 ¹
3	Індапамід	12,541 ±0,976 ^{1,2}	9,325 ±0,833 ^{1,2}	18,965 ±1,037 ^{1,2}	10,332 ±1,148 ^{1,2}
4	Елгацин	15,225 ±1,495 ^{1,2}	10,045 ±0,457 ^{1,2}	20,510 ±2,125 ^{1,2}	10,693 ±0,377 ^{1,2}
5	Індапамід та елгацин	9,133 ±0,322 ^{1,2,4}	6,864 ±0,424 ^{2,3,4}	14,212 ±0,948 ^{1,2,3,4}	7,722 ±0,941 ²

Примітки: 1 – достовірно до групи 1; 2 – достовірно до групи 2; 3 – достовірно до групи 3; 4 – достовірно до групи 4 (P<0,05).

Як відомо, проміжні метаболіти системи оксидантного стресу ініціюють каскад метаболічних порушень, зокрема, модулюють відкриття гігантських мітохондріальних пор (МП). У проведеному дослідженні встановлено збільшення швидкості спонтанного відкриття МП і набухання мітохондрій головного мозку в групі АГ в 2,1 рази та у міокарді в 8 разів, що свідчить про їхнє пошкодження (табл. 6).

Таблиця 6

Вплив індапаміду, елгацину та їхньої комбінації на ступінь відкриття мітохондріальної пори в ізольованих мітохондріях тканини головного мозку та міокарда щурів з АГ (о.о.щ)

№	Група	ΔE Мозок	ΔE Міокард
1	НТ	$0,028 \pm 0,001$	$0,018 \pm 0,001$
2	АГ	$0,061 \pm 0,004^2$	$0,163 \pm 0,011$
3	Індапамід	$0,038 \pm 0,001^{1,2}$	$0,106 \pm 0,006$
4	Елгацин	$0,032 \pm 0,002^{1,2}$	$0,110 \pm 0,006$
5	Індапамід та елгацин	$0,040 \pm 0,002^{1,2,4}$	$0,117 \pm 0,009$

Примітки:

ΔE – зміна оптичної щільності суспензії мітохондрій після впливу цитотоксичних агентів;

1 – достовірно до групи 1;

2 – достовірно до групи 2;

3 – достовірно до групи 3;

4 – достовірно до групи 4 ($P < 0,05$).

Однією з причин відкриття МП вважають кальцієву перевантаженість унаслідок надлишкового надходження в мітохондрії цитозольного кальцію. У щурів з АГ, ймовірно, існують генетично детерміновані особливості клітинних мембран мітохондрій, що призводить до порушення кальцієвого транспорту. У разі використання досліджуваних препаратів рівень відкриття МП достовірно знизився в середньому на 40%, що свідчить про їх мембранопротекторний ефект.

У щурів з АГ відбувалось зниження кількості гранул ПНУП правого передсердя майже в 3 рази у порівнянні до нормотензивних щурів (табл. 7).

Слід відмітити, що периндоприл у порівнянні з небівололом, ніфедипіном, індапамідом, ангіоліном та елгацином статистично достовірно відновлював кількісні показники передсердних гранул правого передсердя щурів з АГ. Хоча всі досліджувані препарати достовірно підвищували кількість гранул (небіволол на 159,7%, ніфедипін на 85,3%, індапамід на 168,2%) по відношенню до показників щурів з АГ, але кількість їх не досягала контрольних величин (табл. 7).

**Кількісні показники передсердних гранул
в кардіоміocyтах правого передсердя**

Групи	Число гранул у стандартном у фрагменті	Співвідношення гранул у %		Середня площа гранул, 10 ⁻² мкм ²	
		I, II типи	III тип	I, II типи	III тип
Нормотензивні	30,1 ±2,3	61,2 ±1,5	39,7 ±2,1	3,41 ±0,01	2,42 ±0,02
АГ	8,2 ±1,1*	32,3 ±2,2*	68,4 ±2,1*	2,45 ±0,03*	2,70 ±0,01*
Небіволол	21,3 ±3,8*,**	45,8 ±1,9*,**	55,5 ±2,3*,**	4,36 ±0,03*,**	2,59 ±0,02*,**
Ніфедипін	15,2 ±2,5*,**	41,5 ±1,7*,**	58,5 ±2,1*,**	3,22 ±0,02**	2,45 ±0,03**
Периндоприл	31,2 ±3,6*,**	58,2 ±1,8*,**	41,6 ±2,3*,**	3,41 ±0,02**	2,51 ±0,03**
Індапамід	22,0 ±3,2**	48,2 ±2,6*,**	52,7 ±3,6*,**	3,43 ±0,03**	2,49 ±0,02**
Ангіолін	23,2 ±2,2**	60,3 ±2,1**	40,9 ±2,2**	3,14 ±0,02,**	2,33 ±0,02*,**
Елгацин	25,1 ±2,9**	61,1 ±2,3**	39,9 ±2,4**	3,42 ±0,02,**	2,24 ±0,02*,**
Небіволол та Ангіолін	22,1 ±2,7**	57,2 ±2,5**	43,1 ±2,6**	3,98 ±0,02,**	2,55 ±0,02*,**
Периндоприл та Елгацин	20,1 ±2,9**	58,3 ±2,3**	42,1 ±2,1**	3,57 ±0,02,**	2,49 ±0,02*,**
Ніфедипін та Елгацин	17,8 ±4,3*,**	57,2 ±2,6**	43,6 ±2,5**	3,22 ±0,02,**	2,31 ±0,02*,**
Індапамід та Ангіолін	23,8 ±2,7**	55,3 ±2,2**	44,6 ±2,5**	3,22 ±0,02,**	2,37 ±0,02*,**

Примітки:

* – статистично достовірна різниця порівняно з контролем (P<0,05);

** – статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ (P<0,05).

Також у щурів з АГ встановлено зменшення кількості та площі новоутворених та зрілих гранул (І та ІІ типу) на 47,2% та 28,2%, та збільшення кількості деструктивних гранул (ІІІ типу) у порівнянні з нормотензивними щурами. Периндоприл у порівнянні з іншими досліджуваними антигіпертензивними препаратами відновлював кількість гранул І та ІІ типу до показників нормотензивних щурів. Середня площа гранул статистично достовірно збільшувалась при застосуванні всіх досліджуваних засобів. Сумісне застосування небівололу з ангіоліном збільшувало кількість гранул І та ІІ типу на 24,8%, ніфедипіну з елгацином – на 37,8%, індапаміду з ангіоліном – на 14,7% у порівнянні з монотерапією антигіпертензивними засобами. У той же час до кінця не з'ясовано, чи розтягнення передсердь безпосередньо впливає на секрецію ПНУП, чи діє через такі фактори, як ендотелін, оксид азоту або ангіотензин ІІ, які виділяються у відповідь на розслаблення серцевого м'яза. Але встановлено, що сумісне застосування метаболічних та антигіпертензивних препаратів призводить до відновлення кількісного та якісного складу ПНУП правого передсердя у порівнянні з результатами монотерапії небівололом, ніфедипіном або індапамідом.

За результатами квантово-хімічного дослідження можна встановити точки прикладання кожного лікарського препарату (рис. 10).

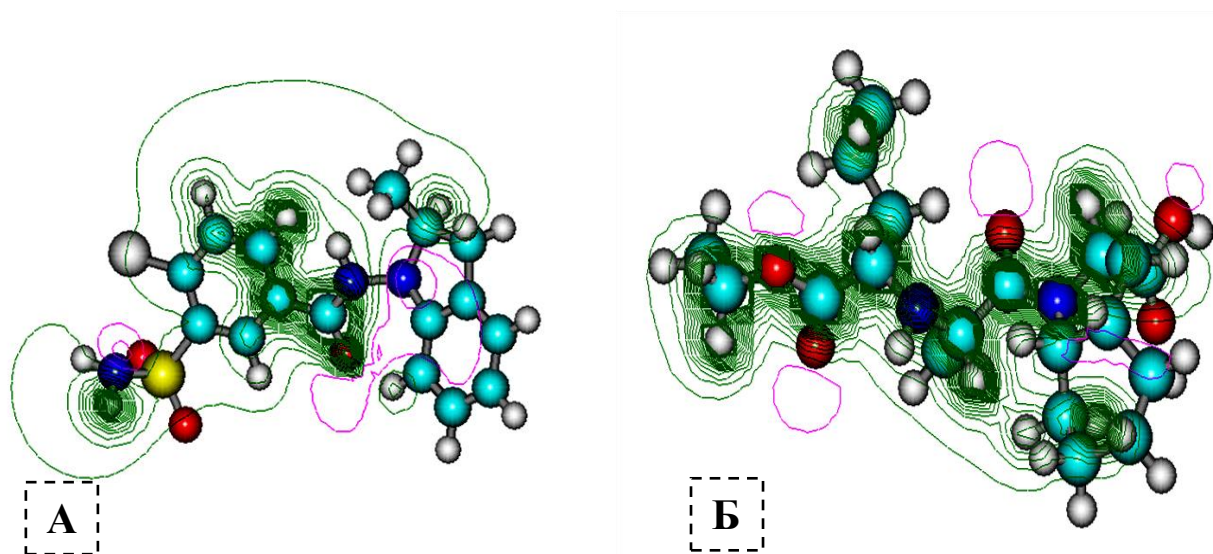


Рис. 10. Розподіл електростатичного потенціалу молекули А – індапаміду та Б – периндоприлу.

Найбільший надлишок електронної густини в молекулі індапаміду несе атом азоту сульфаніламідної групи, а найбільший позитивний заряд має атом сірки. Значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп свідчать про можливість міцної взаємодії з тіазидочутливим $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ котранспортером, що забезпечує діуретичний ефект індапаміду. Також молекула індапаміду відрізняється високою ліпофільністю, за рахунок цього індапамід змінює проникність мембран для кальцію, наслідком чого є зменшення

скоротливої здатності гладком'язових елементів судинної стінки. Конкурентний зв'язок з периндоприлом забезпечується за рахунок карбонільних атомів кисню та атома азоту N₁₈, що несуть найбільший надлишок електронної густини. Молекула небівололу поліфункціональна за хімічною структурою, за зв'язування з бета-рецептором відповідає атом азоту. Вазодилатуючі властивості реалізовувалися за рахунок взаємодії атомів кисню з гуанідиною групою L-аргініну під впливом NO-синтетази (NOS) з утворенням NO і амінокислоти цитруліну. Проведені розрахунки дали змогу встановити, що електронодонорними центрами в молекулі ніфедипіну є метильні групи, а електроноакцепторними – карбоксильні групи та нітрогрупа фенільного кільця. Місцями протонування в молекулі ніфедипіну є атоми кисню карбоксильних груп, нітрогрупи та атом азоту дигідропіридинового кільця.

Узагальнений аналіз результатів дає підстави вважати, що сумісне застосування метаболічних засобів (ангіолін, елгацин) з антигіпертензивними препаратами (небіволол, периндоприл, індапамід, ніфедипін) виявляє комплексну метаболічну та антигіпертензивну дію в умовах експериментальної артеріальної гіпертензії: здійснює стабілізацію досліджуваних показників жирних кислот, мітохондрій, внаслідок чого обмежується мітохондріальна дисфункція, тобто запобігається енергетичний дефіцит, поліпшується морфологічна ультраструктура міокарда та мітохондрій.

Таким чином, сумісне застосування небівололу з метаболічними лікарськими засобами – ангіоліном, елгацином а також ніфедипіну й елгацину, індапаміду й елгацину є високоефективними комбінаціями антигіпертензивних і метаболічних препаратів, що може слугувати експериментальним і теоретичним підґрунтям доповнення базисної терапії для підвищення ефективності лікування артеріальної гіпертензії.

ВИСНОВКИ

1. Широка розповсюдженість артеріальної гіпертензії, недостатня ефективність застосування антигіпертензивних препаратів, часто розвиток резистентності до них зумовлюють необхідність вивчення додаткових ланок патогенезу та морфологічних змін органів і вдосконалення методів існуючої терапії артеріальної гіпертензії в експерименті. Експериментально-теоретичне обґрунтування комбінованої фармакотерапії артеріальної гіпертензії антигіпертензивними і метаболічними препаратами у щурів з урахуванням структурних, енергетичних, метаболічних змін міокарда є актуальним.

2. Артеріальний тиск у щурів з артеріальною гіпертензією вищий на 40% у порівнянні з нормотензивними щурами ($P < 0,05$). Небіволол, периндоприл, ніфедипін знижують артеріальний тиск у щурів з артеріальною гіпертензією на 11%, індапамід – на 7% ($P < 0,05$). Сумісне застосування антигіпертензивних засобів з метаболічними препаратами (ангіолін, елгацин) не змінює їх антигіпертензивної дії.

3. У щурів з артеріальною гіпертензією знижена осмотична резистентність мембран еритроцитів у 0,4% розчині натрію хлориду з $57,3 \pm 8,4\%$ еритроцитів проти $24,3 \pm 5,6\%$ у нормотензивних щурів ($P < 0,05$). Досліджувані антигіпертензивні засоби знижують відсоток гемолізу мембран еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією – індапамід на 54%, периндоприл на 38%, небіволол на 21%, ніфедипін на 12% (всі $P < 0,05$).

4. Насичені і ненасичені жирні кислоти у міокарді щурів з артеріальною гіпертензією змінюють свій вміст під впливом антигіпертензивних препаратів. Так, бета-адреноблокатор небіволол призводить до надлишкового перерозподілу насичених жирних кислот на 23% і зниження ненасичених жирних кислот на 12%, порівняно з нормотензивними щурами ($P < 0,05$). Ніфедипін та індапамід статистично не впливають на вміст жирних кислот у щурів з артеріальною гіпертензією. Для нормалізації вмісту жирних кислот в міокарді є доцільним при лікуванні небівололом, ніфедипіном та індапамідом застосування метаболічних препаратів, які відновлюють вміст насичених жирних кислот. Найдоцільніша комбінація це ніфедипін з ангіоліном, небіволол з елгацином, індапамід з ангіоліном ($P < 0,05$).

5. Антигіпертензивні препарати при сумісному застосуванні з метаболічними лікарськими засобами достовірно відновлюють об'ємну щільність міофібрил лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією у порівнянні з гіпертензивними щурами без лікування: небіволол з ангіоліном – на 23%, периндоприл з елгацином – на 24%, ніфедипін з елгацином – на 22%; зменшують площу мітохондрій кардіоміоцитів у порівнянні з контрольною групою з АГ: небіволол з ангіоліном – на 85%, периндоприл з елгацином – на 45%, індапамід з ангіоліном та ніфедипін з ангіоліном – на 25%; збільшують кількісну щільність мітохондрій кардіоміоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією небіволол з ангіоліном – на 30%, індапамід з елгацином – на 31%; зменшують об'ємну щільність мітохондрій кардіоміоцитів небіволол з елгацином – на 18%, периндоприл з ангіоліном – на 19% ($P < 0,05$).

6. У кардіоміоцитах щурів з АГ відбувається збільшення кількісної щільності мітохондрій правого передсердя на 48,2% при зменшенні площі на 37% у порівнянні з нормотензивними щурами. Небіволол на 62,5%, ніфедипін на 29,6%, периндоприл на 41% збільшують площу мітохондрій. За винятком індапаміду, який не впливає на зменшену площу мітохондрій при АГ. Сумісне застосування індапаміду й елгацину відновлює показник площі на 29%.

7. У щурів з АГ у порівнянні з нормотензивними щурами майже у 3 рази зменшена кількість ПНУП у правому передсерді. Серед досліджуваних антигіпертензивних препаратів лише периндоприл при монотерапії збільшує кількісні показники гранул ПНУП у порівнянні з контрольною групою нормотензивних щурів. Також фіксувалась статистична перевага у кількості новоутворених та зрілих гранул (І та ІІ типу) над деструктивними (ІІІ типу). Сумісні застосування небівололу з ангіоліном, ніфедипіну з елгацином та

індапаміду з ангіоліном статистично достовірно відновлюють кількість гранул та співвідношення між ними.

8. Монотерапія індапамідом суттєво не впливає на зменшену кількість АТФ у міокарді щурів з артеріальною гіпертензією, а у поєднанні з елгацином відновлює рівень АТФ до контрольних величин ($P < 0,05$), енергетичний потенціал підвищує на 100%, індекс фосфорилування – на 80%. Індапамід разом з елгацином знижує в міокарді вміст маркерів окисної модифікації мітохондріальних білків кетонфенілгідразонів на 60%, альдегідфенілгідразонів – на 80%, зменшує ступінь відкриття мітохондріальної пори в ізольованих мітохондріях тканини головного мозку щурів з артеріальною гіпертензією на 40 % ($P < 0,05$).

9. Молекула небівололу поліфункціональна за своєю хімічною структурою, атом азоту у ній відповідає за зв'язування з бета-рецептором. Значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп у периндоприлу свідчать про можливість взаємодіяти з полярними та неполярними складовими біомембран. У молекулі індапаміду найбільший надлишок електронної густини має атом азоту сульфаніламідної групи. Проведені розрахунки дозволили встановити, що електронодонорними центрами в молекулі ніфедипіну є метильні групи, а електроноакцепторними – карбоксильні групи та нітрогрупа фенільного кільця. Місцями протонування в дослідженій молекулі є атоми кисню карбоксильних груп і нітрогрупи та атом азоту дигідропіридинового кільця.

10. При зниженні артеріального тиску не всі досліджувані антигіпертензивні препарати у щурів з артеріальною гіпертензією нормалізують кількість жирних кислот, покращують морфометричні показники мітохондрій, саркомерів, міофібрил міокарда. Периндоприл має здатність відновлювати вміст жирних кислот та морфометричні показники в міокарді у порівнянні з комбінаціями з ангіоліном та з елгацином. Ніфедипін та індапамід при застосуванні у щурів з артеріальною гіпертензією статистично не впливають на показники жирних кислот, морфометрію мітохондрій, саркомерів, міофібрил міокарда.

11. При застосуванні за умов артеріальної гіпертензії небівололу, ніфедипіну чи індапаміду комбінація їх з метаболічними препаратами елгацином або ангіоліном достовірно значима у порівнянні з монотерапією антигіпертензивними препаратами. Препарат периндоприл впливає на артеріальний тиск подібно іншим досліджуваним антигіпертензивним препаратам, але на відміну від останніх має подібну метаболічну дію, яку проявляють ангіолін та елгацин. Відновлення структурних компонентів кардіоміоцитів та особливо мітохондрій, саркомерів, нормалізація вмісту жирних кислот, АТФ, передсердних гранул натрійуретичного пептиду можуть слугувати обґрунтуванням для застосування метаболічних засобів з антигіпертензивними препаратами, що оптимізує ефективність комбінованої терапії артеріальної

гіпертензії і розширить уявлення про фармакодинамічні ефекти досліджуваних препаратів.

ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Довгань Р. С. Вплив індапаміду на проникливість мембран еритроцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань, Л. І. Антоненко, І. С. Чекман // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 6 (25). – С. 27–29. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).
2. Довгань Р. С. Вивчення антигіпертензивного впливу амлодипіну, бісопрололу, елгацину та їх комбінацій у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / А. М. Пузиренко, Н. О. Горчакова, І. С. Чекман, Р. С. Довгань // Галицький лікарський вісник. – 2011. – Т. 18, № 1. – С. 76–78. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).
3. Довгань Р. С. Сучасні клініко-фармакологічні аспекти застосування блокаторів кальцієвих каналів в медичній практиці / А. М. Пузиренко, Н. О. Горчакова, І. С. Чекман Р. С. Довгань // Укр. наук. молодіжний журнал – 2012. – № 3. – С. 30–34. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).
4. Довгань Р. С. Зміни артеріального тиску при застосуванні індапаміду у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 4 (29). – С. 80–82.
5. Довгань Р. С. Ультраструктура міокарда лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією за умов застосування небівололу / Р. С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини. – 2013. – Вип. 4. – Т. 1 (104). – С. 263–268.
6. Довгань Р. С. Вплив периндоприлу на ультраструктуру передсердних кардіоміоцитів серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань, І. С. Чекман, С. М. Чухрай, В. В. Ткаченко // Фармацевтичний журнал. – 2013. – № 6. – С. 93–101. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).
7. Довгань Р. С. Порівняльний аналіз змін жирних кислот в органах та крові щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини. – 2013. – Вип. 2. – Т. 2 (101). – С. 97–103.
8. Довгань Р. С. Ультраструктура лівого шлуночка серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією у разі застосування периндоприлу / Р. С. Довгань // Фармацевтичний журнал. – 2014. – № 1. – С. 93–102.
9. Довгань Р. С. Особливості впливу елгацину на ультраструктуру міокарда лівого шлуночка щурів з артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини. – 2014. – Вип. 1 (106). – С. 236–241.

10. Довгань Р. С. Вплив небівололу на ультраструктуру передсердя щурів з артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини. – 2014. – Вип. 2. – Т. 3 (109). – С. 260–264.

11. Довгань Р. С. Вплив небівололу на процеси перекисного окиснення ліпідів у плазмі крові та міокарді щурів з артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань, В. А. Стежка, І. С. Чекман // Фармацевтичний журнал. – 2014. – № 3. – С. 88–94. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

12. Dovgan R. S. Changes mitochondrial function brain in rats with hypertension and in applying metabolite drugs / R. S. Dovgan, I. S. Chekman // Modern science – moderní veda. – 2014. – № 3. – Р. 9–16. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).

13. Довгань Р. С. Зміни вмісту жирних кислот в міокарді та плазмі крові щурів з артеріальною гіпертензією при застосуванні антигіпертензивних засобів / Р. С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини. – 2014. – Вип. 3. – Т. 2 (111). – С. 130–134.

14. Довгань Р. С. Вплив ніфедипіну при сумісному застосуванні з кверцетином на жирнокислотний спектр ліпідів кардіоміоцитів у щурів з артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини. – 2014. – Вип. 4. – Т. 1 (113). – С. 94 – 97.

15. Довгань Р. С. Ультраструктурні зміни міокарда щурів з артеріальною гіпертензією при комбінованому застосуванні небівололу і периндоприлу з елгацином / Р. С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини. – 2014. – Вип. 4. 4. – Т. 2 (114). – С. 224–230.

16. Довгань Р. С. Вплив периндоприлу на проникливість мембран еритроцитів у щурів з артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань, Л. І. Антоненко, І. С. Чекман // Вісник проблем біології та медицини. – 2014. – Вип. 4. – Т. 3 (115). – С. 122–125. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

17. Dovgan R. S. Morphological changes of hypertension rat myocardium at antihypertensive and metabolic pharmacocorrection / R. S. Dovgan, I. S. Chekman // Modern science – moderní veda. – 2015. – № 2. – Р. 168–173. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).

18. Довгань Р. С. Вплив периндоприлу на артеріальний тиск та систему вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів в міокарді щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань, Н. О. Горчакова // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – № 2. – Т. 1 (118). – С. 127–132. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).

19. Довгань Р. С. Небіволіл: квантово-хімічні властивості / О. О. Казакова, Р. С. Довгань, М. І. Загородній, Р. С. Довгань // Доповіді Національної академії наук України. – 2015. – № 12. – С. 76–82. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

20. Довгань Р. С. Структурно-функціональні зміни міокарда гіпертензивних щурів при застосуванні індапаміду та елагової кислоти / Р. С. Довгань, І. С. Чекман // Лікувальна справа. Врачебное дело. – 2015. – № 3–4. – С. 145–150. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

21. Довгань Р. С. Зміни метаболізму в міокарді щурів з артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань, М. І. Загородній. // Лікувальна справа. Врачебное дело. – 2015. – № 7–8. – С. 149–155. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).

22. Довгань Р. С. Ніфедипін: квантово-фармакологічні властивості / Р. С. Довгань, О. О. Казакова, М. І. Загородній // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Вип. 3. – Т. 2 (123) – С. 127–132. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

23. Dovgan R. S. Effect of indapamide and elgacin emulcifying processes in the mitochondria of cardiomyocytes in rats with hypertension / R. S. Dovgan, I. S. Chekman // Modern science – moderni veda. – 2015. – № 3. – Р. 128–133. (Автором виконані експериментальні дослідження, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані).

24. Довгань Р. С. Обмін жирних кислот, як об'єкт впливу антигіпертензивних та метаболічних препаратів / Р. С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Вип. 3. – Т. 1 (122). – С. 18–23.

25. Довгань Р. С. Енергетичний та метаболічний обмін в антигіпертензивній терапії артеріальної гіпертензії / Р. С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – № 2. – Т. 4 (121). – С. 127–132.

26. Довгань Р. С. Периндоприл – квантово-фармакологічні властивості / Р. С. Довгань, О. О. Казакова, М. І. Загородній // Лікувальна справа. Врачебное дело. – 2016. – № 7–8. – С. 134–139. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

27. Довгань Р. С. Вплив ніфедипіну на зміни жирнокислотного спектру ліпідів міокарда при сумісному застосуванні з ангіоліном та елгацином у щурів з артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань, Т. С. Брюзгіна, М. І. Загородній // Вісник проблем біології та медицини – 2017. – № 2 (136) – С. 115–119. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

28. Довгань Р. С. Новий оригінальний метаболітотропний ендотеліопротектор “ангіолін”: квантово-хімічні параметри та особливості фармакологічної дії / Мазур І. С. Чекман, О. О. Казакова, І. А. Мазур, О.О. Нагорна, І.Ф. Беленичев, Н.О. Горчакова, Н.В. Бухтиярова, Г.О. Сирова, Р.С. Довгань, М.І. Загородній // Доповіді Національної академії наук України. – 2017. – № 8. – С. 86–93. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

29. Довгань Р. С. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів / М. І. Загородній, Р. С. Довгань, О. О. Нагорна, Л.І. Кучеренко, І.А. Свінціцький // Монографія, – К. : Задруга, 2014. – 280 с. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконані експериментальні дослідження, обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).

30. Деклараційний патент на корисну модель UA 75395 ПМК⁷ (2006. 01) G 01 N33/68. Спосіб оцінки використання антигіпертензивних препаратів при артеріальній гіпертензії / Довгань Р. С. Горчакова Н. О. Брюзгіна Т. С. – 201207072 заявл. 12.06.12; опубл. 26.11.12, Бюл. № 7.

31. Деклараційний патент на корисну модель UA 95996 ПМК⁵¹ (2015. 01) A61K 36/00. Спосіб оцінки ефективності лікування артеріальної гіпертензії / Довгань Р. С. - 201408944 заявл. 08.08.14; опубл. 12.01.15, Бюл. № 1.

32. Деклараційний патент на корисну модель UA 96031 ПМК⁵¹ (2015. 01) A61K 36/00. Спосіб визначення впливу периндоприлу на ультраструктуру лівого шлуночка міокарда щурів з артеріальною гіпертензією / Довгань Р. С. - 201409095 заявл. 13.08.14; опубл. 12.01.15, Бюл. № 1.

33. Деклараційний патент на корисну модель UA 95997 ПМК⁵¹ (2015. 01) A61K 36/00. Спосіб оцінки ефективності небіволулу при лікуванні міокарда лівого шлуночка серця щурів з артеріальною гіпертензією / Довгань Р. С. - 201408946 заявл. 08.08.14; опубл. 12.01.15, Бюл. № 1.

34. Деклараційний патент на корисну модель UA 96263 ПМК⁵¹ (2015. 01) A61K 36/00. Спосіб визначення впливу периндоприлу на ультраструктуру передсердних кардіоміоцитів міокарда щурів з артеріальною гіпертензією / Довгань Р. С. - 201408940 заявл. 08.08.14; опубл. 12.01.15, Бюл. № 1.

35. Довгань Р. С. Покращення енергетичних процесів в міокарді при експериментальній артеріальній гіпертензії за умов сумісного застосування антигіпертензивних препаратів індапаміду та небіволулу з метаболічним засобом елгацин / І. С. Чекман, Р. С. Довгань // Інформаційний лист. – К., 2016. – № 107. – 4 с.

36. Довгань Р. С. Метаболітотропні препарати: квантово-хімічні та фармакологічні аспекти Наукові дослідження-теорія та експеримент / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова А. С. Свінціцький, Т.Ю. Небесна, М.І. Загородній, Р.С. Довгань // Матеріали шостої міжнародної науково-практичної конференції 17-19 травня 2010 р., м. Полтава. – С. 75–76.

37. Довгань Р. С. Взаємозв'язок жирно-кислотного складу та структури міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань // XIII Конгрес СФУЛТ, 01-03 жовтня 2010 р., м. Львів. – С. 602–603.

38. Довгань Р. С. Вплив індапаміду на рівень артеріального тиску у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / А. В. Головчак, Р. С. Довгань / Матеріали міжнародної науково-практичної конференції до всесвітнього дня здоров'я. // Укр. наук. молодіжний журнал. – 2011. – № 2. – С. 265.

39. Довгань Р. С. Визначення антигіпертензивного впливу амлодипіну, бісопрололу, елгацину та їх комбінації у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією. / А. М. Пузиренко, Н. О. Горчакова, І. С. Чекман, Р.С. Довгань // Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, **диспансеризація**, профілактика та лікування. Матеріали регіональної науково-практичної конференції, м. Івано-Франківськ, 2011. – С. 23.

40. Довгань Р. С. Ефективність індапаміду при сумісному застосуванні з елгацином на рівень артеріального тиску у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань // Мат. наукового форуму, присвяченого 170-річчю кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, 25-26 травня 2011 р., м. Київ. – С. 47.

41. Довгань Р. С. Вплив індапаміду на проникливість мембран еритроцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань Л. І. Антоненко // Мат. наукового форуму, присвяченому 170-річчю кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, 25-26 травня 2011 р., м. Київ. – С. 46.

42. Довгань Р. С. Специфічна активність похідних дигідропіридину в експерименті на щурах зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань, Н. О. Горчакова // XI з'їзд ВУЛТ, Харків, 2011. – С. 281.

43. Довгань Р. С. Ефективність ніфедипіну на нормалізацію жирнокислотного спектру ліпідів кардіоміоцитів при сумісному застосуванні з кверцетином у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань, Т. С. Брюзгіна // Український науковий молодіжний журнал – 2012. – № 1. – С. 274–275.

44. Довгань Р. С. Морфометрический анализ трансэндотелиального переноса веществ в кровеносных **капиллярах** миокарда крыс с артериальной гипертензией / С. Н. Чухрай, Л. В. Натрус, Ю. Б. Чайковский, Р.С. Довгань // Адаптация развивающегося организма: материалы XIII Международной научной школы-конференции 9-13 июня 2016 г. – Казань: Вестфалика. С. – 121–123.

АНОТАЦІЯ

Довгань Р.С. Експериментальне обґрунтування сумісного застосування антигіпертензивних та метаболічних препаратів за умов артеріальної гіпертензії. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». – Київ, 2017.

У дисертаційній роботі здійснено порівняльний аналіз і визначення нових механізмів дії антигіпертензивних і метаболічних засобів, експериментально і теоретично обґрунтовано шляхи оптимізації фармакотерапевтичних стратегій щодо порушень у разі артеріальної гіпертензії – це створення нових комбінованих схем лікарських засобів, що поєднують антигіпертензивні та метаболічні препарати. У щурів з артеріальною гіпертензією встановлено підвищений артеріальний тиск, порушення функції еритроцитарних мембран, підвищення інтенсивності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів, зміни вмісту жирних кислот і ультраструктури міокарда, у порівнянні з нормотензивними щурами. Всі антигіпертензивні препарати за сумісного застосування з метаболічними лікарськими засобами, порівняно з монотерапією, істотно відновлювали показники осмотичної резистентності еритроцитів, вмісту жирних кислот, у міокарді кількісну та об'ємну щільність мітохондрій кардіоміоцитів, кількість і співвідношення гранул передсердного натрійуретичного пептиду у щурів з артеріальною гіпертензією. Поєднання метаболічних засобів (ангіолін, елгацин) до антигіпертензивних препаратів (небіволлол, периндоприл, індапамід, ніфедипін) є перспективним спрямуванням артеріальної гіпертензії, оскільки підвищує гіпотензивний, енергетичний, метаболічний ефекти та сприяє реалізації кардіопротекції.

Ключові слова: ангіолін, елгацин, індапамід, небіволлол, ніфедипін, периндоприл, щури, артеріальна гіпертензія.

АННОТАЦИЯ

Довгань Р.С. Экспериментальное обоснование совместного применения антигипертензивных и метаболических препаратов при условиях артериальной гипертензии. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Государственное учреждение «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины». – Киев, 2017.

Представленный анализ зарубежных и отечественных исследований позволил сделать вывод, что лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы воспринимается только с точки зрения назначения стандартных схем препаратов, при выборе которых недостаточно учитываются их влияние на структурные метаболические изменения сосудистой стенки и миокарда.

В диссертационной работе проведен сравнительный анализ действия антигипертензивных и метаболических средств, а также экспериментально и теоретически обосновано пути оптимизации фармакотерапевтических стратегий нарушений при артериальной гипертензии – создание новых комбинированных схем лекарственных средств, включающих антигипертензивные и метаболические препараты.

У крыс с артериальной гипертензией установлено нарушение функции эритроцитарных мембран, повышенная активность свободнорадикального перекисного окисления липидов, изменение состава и содержания жирных кислот и ультраструктуры всех исследуемых органов.

Небиволол, периндоприл, нифедипин и индапамид снижают артериальное давление у крыс с артериальной гипертензией. Периндоприл и индапамид в отличие от небиволола и нифедипина в большей степени положительно влияют на состояние осмотической резистентности эритроцитов. Периндоприл восстанавливает количественные и качественные показатели жирных кислот в миокарде, в отличие от небиволола, который создает избыточное перераспределение жирных кислот по сравнению с нормотензивными крысами. Небиволол почти в два раза увеличивает скорость процессов перекисного окисления липидов в плазме крови и уменьшает активность прооксидантов, в отличие от периндоприла, не влияющего на данные показатели.

Все антигипертензивные средства увеличивают среднюю длину саркомеров в левом желудочке крыс с артериальной гипертензией. Небиволол и периндоприл лучше нифедипина и индапамида восстанавливают объемную плотность миофибрилл, размер канальцев саркоплазматической сетки, площадь, количественную и объемную плотность митохондрий кардиомиоцитов. Небиволол, периндоприл и индапамид, в отличие от нифедипина, более существенно увеличивают количество гранул предсердного натрийуретического пептида в правом предсердии у крыс с артериальной гипертензией.

Совместное применение антигипертензивных и метаболических препаратов не усиливает антигипертензивный эффект, но по сравнению с монотерапией более существенно восстанавливают показатели осмотической резистентности эритроцитов, жирных кислот в органах, количественную и объемную плотность митохондрий кардиомиоцитов, количество и соотношение гранул предсердного натрийуретического пептида у крыс с артериальной гипертензией. Периндоприл и индапамид лучше взаимодействуют с ангиолином и элгацином и восстанавливают показатели осмотической резистентности эритроцитов. При совместном применении с метаболическими лекарственными средствами антигипертензивные препараты нормализовали показатели жирных кислот почти до контрольных величин. Особенно эффективны все комбинации метаболических препаратов с небивололом. Индапамид при применении с элгацином у крыс с артериальной гипертензией по сравнению с монотерапией восстанавливает почти до контрольных величин уровень адениловых нуклеотидов в митохондриях кардиомиоцитов, повышает энергетический потенциал и индекс

фосфорилирования, нормализует степень открытия митохондриальных пор в митохондриях ткани головного мозга крыс с артериальной гипертензией.

Положительное влияние совместного применения антигипертензивных и метаболических препаратов на исследуемые показатели **связано** с восстановлением всех структурных компонентов кардиомиоцитов и особенно митохондрий, канальцев саркоплазматической сетки, саркомеров, нормализации содержания жирных кислот, предсердных гранул. Это может служить основанием для предположения, что метаболические препараты, различные по своему химическому строению (ангиолин, элгацин), однотипно положительно влияют на действие антигипертензивных средств, которые отличаются по своему строению (небиволол, периндоприл, индапамид, нифедипин), на структурные компоненты органов-мишеней, которые повреждаются при артериальной гипертензии. Стратегия одновременного снижения артериального давления и уменьшения метаболических изменений позволяют существенно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: ангиолин, элгацин, индапамид, небиволол, нифедипин, периндоприл, крысы, артериальная гипертензия.

ABSTRACT

R.S. Dovgan. Experimental justification of the concomitant use of antihypertensive and metabolic drugs in the treatment of arterial hypertension. - Manuscript.

Dissertation for the Degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.03.05 - pharmacology. - State Institution "Institute Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2017.

As a part of the thesis, a comparative analysis was carried out and new mechanisms of action of antihypertensive and metabolic drugs were specified, with empirically and theoretically justified ways of optimization of pharmacotherapeutic strategies for treatment of dysfunctions in the case of arterial hypertension - the creation of new combinations of drugs that comprise antihypertensive and metabolic drugs. Rats with arterial hypertension had high blood pressure, dysfunction of erythrocytic membranes, increased intensity of free radical lipid peroxidation, changes in the content of fatty acids and ultrastructure of the myocardium in comparison with normotensive rats. All antihypertensive drugs combined with metabolic drugs in comparison with monotherapy, significantly increased osmotic resistance of erythrocytes, content of fatty acids in myocardium quantitative and volumetric density of mitochondria of cardiomyocytes, number of pellets of atrial natriuretic peptide in rats with arterial hypertension. Combination of metabolic drugs (angiolin, elgacin) and antihypertensive drugs (nebivolol, perindopril, indapamide, nifedipine) is a promising direction treatment of arterial hypertension, because it increases antihypertensive, energetic, metabolic effects, and stimulate cardiomyocytes.

Key words: angiolin, elgacin, indapamide, nebivolol, nifedipine, perindopril, rat, arterial hypertension.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	— артеріальна гіпертензія
АДФ	— аденозиндифосфат
АМФ	— аденозинмонофосфат
АП	— антигіпертензивні препарати
АТФ	— аденозинтрифосфат
АФГ	— альдегідфенілгідразони
ЕЗ	— енергетичний заряд
ЕП	— енергетичний потенціал
ІФ	— індекс фосфорилювання
КФГ	— кетофенілгідразони
МП	— мітохондріальна пора
МСМ	— молекули середньої маси
НЖК	— насичені жирні кислоти
ННЖК	— ненасичені жирні кислоти
ОРЕ	— осмотична резистентність еритроцитів
ПНУП	— передсердний натрійуретичний пептид
СІСАГ	— спадкова індукована стресом артеріальна гіпертензія
ТДК	— термодинамічний контроль дихання