

УДК 616. 13-004. 6: 615. 225: 615. 356: 616. 391

В.Ю. Гарбузова

**ВПЛИВ АНГІОПРОТЕКТОРІВ З РІЗНИМИ МЕХАНІЗМАМИ ДІЇ НА ОБ'ЄМ ІНУЛІНОВОГО ПРОСТОРУ, ВМІСТ ВОДИ ТА КАЛЬЦІЮ В СТІНЦІ КРОВОНОСНИХ СУДИН ЗА УМОВ ГІПЕРВІТАМІНОЗУ D**

Сумський державний університет

**Вступ.** Одним із проявів дистрофічних змін, що розвиваються в судинах під впливом різноманітних патогенних чинників, в тому числі і високих доз вітаміну D, є кальцифікація стінок кровоносних судин [7]. Нині існує дві основні концепції, що пояснюють механізми відкладання солей кальцію в стінки судин [4]. Згідно з першою, відкладання кальцію в судинній стінці передують фізико-хімічні зміни позаклітинних компонентів тканини, зумовлені загальними порушеннями гомеостазу в організмі (гіперкальціємія, гіперфосфатемія, ацидоз, тощо) [6]. Згідно з другою, кальцифікація - це місцевий процес, пов'язаний з дегенеративними й деструктивними змінами клітин, перш за все з ушкодженням і загибеллю гладких м'язових клітин судинної стінки [6]. Це явище за умов гіпервітамінозу D пов'язане з інтенсифікацією пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), яка спричинена утворенням продуктів окиснення ерго- та холекальциферолу, а також з активацією кальцієвих механізмів ушкодження клітин, викликаною високими дозами вітаміну D [4].

**Метою** роботи стало дослідження впливу ангіопротекторів з різними точками докладання своєї дії на показники ушкодження судинної стінки за умов гіпервітамінозу D.

**Об'єкт і методи дослідження.** Робота виконана на 30 молодих кролях обох статей масою від 1800 до 2600 г. Усіх тварин було поділено на 5 груп по 6 кролів в кожній: 1 група - ін-

тактні кролі (контроль), тваринам інших 4-х груп щоденно, протягом 14 діб, вводили через зонд у шлунок 0,125 %-ний олійний розчин ергокальциферолу з розрахунку 10000 МО/кг маси (використана доза перевищувала добову потребу кролів у вітаміні D в 1000 разів). Тваринам 3-ї групи разом з вітаміном D вводили в шлунок через зонд 10%-ний олійний розчин токоферолу ацетату з розрахунку 50 мг/кг, 4-ї групи - ніфедипін з розрахунку 30 мг/кг. Тваринам 5-ї групи за 2 години до введення вітаміну D вводили в шлунок через зонд натрієву сіль етан-1-гідрокси-1,1-дифосфонові кислоти (ЕГДК) з розрахунку 130 мг/кг маси кроля. Через 24 години після останнього введення препаратів тварин забивали за допомогою повітряної емболії, виділяли грудну і черевну аорту, легеневу артерію та задню порожнисту вену. У виділених судинах визначали об'єм інулінового простору (ОІП) та вміст позаклітинної води. Для визначення ОІП шматочки судин інкубували протягом 30 хвилин в розчині Кребса з інуліном (0,25%), потім відмивали інулін в чистому розчині Кребса протягом 90 хвилин. Вміст інуліну в розчині визначали дифеніламіновим методом [3]. Паралельно ставили контроль на інуліноподібні речовини, відмиті з інтактних шматочків судин. Величину ОІП визначали за методом Виноградової Н.А. та співавт. [5], а вміст води - висушуючи отримані шматочки судин при температурі 105°C до постійної маси. Для вивчення ступеню

кальцифікації визначали вміст кальцію в судинній стінці. Для цього зразки судин висушували до постійної маси, окислювали концентрованою азотною кислотою при температурі 70-95°C до отримання світлого розчину, надлишок кислоти випарювали, а пробу розводили деіонізованою водою до 10 мл. Аналіз вмісту кальцію в пробах проводили на спектрофотометрі С-115-М в атомно-абсорбційному режимі [13]. Отриманий матеріал статистично опрацьовано з використанням непараметричних критеріїв статистики [9].

Результати досліджень та їх обгово-

рення. Однією з ранніх ознак уражень, що виникають в судинній стінці під впливом різних патогенних чинників, у тому числі й вітаміну D, є розвиток набряку [4]. Це явище супроводжується збільшенням об'єму позаклітинного простору, що виявляє себе зростанням ОІП та вмісту води в стінці кровоносних судин.

Нами було встановлено, що під впливом високих доз ергокальциферолу ОІП зростає в усіх типах судин: в грудній аорті - на 17 %, в черевній - на 20 %, в легеневій артерії - на 16 %, в порожнистій вені - на 10% (рис.1).

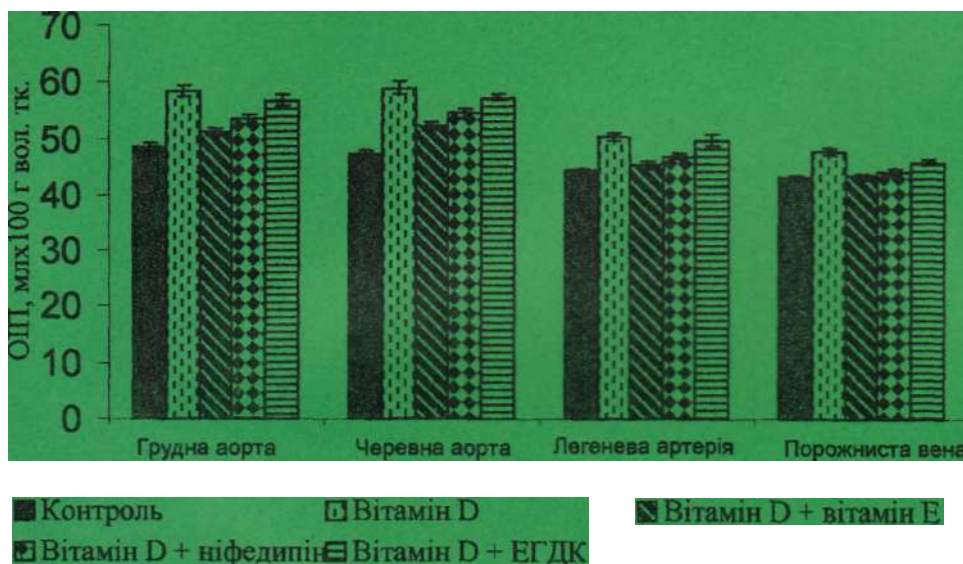


Рис. 1. Вплив вітаміну E, ніфедипіну та ЕГДК на ОІП в судинній стінці за умов гіпервітамінозу D

Поєднане введення вітаміну D з вітаміном E сприяло зниженню ОІП в судинній стінці: у грудній аорті - на 14 %, в черевній - на 13% в легеневій артерії - на 11 %, а в порожнистій вені до рівня інтактних тварин (рис.1). Цей факт пояснюється антиоксидантними властивостями вітаміну E, який запобігає утворенню вільних радикалів, обмежує процеси ПОЛ в судинній стінці, чим захищає її клітини від ушкодження [2]. Застосування ніфедипіну також викликало

зниження ОІП в грудній аорті на 9 %, в черевній - на 8 %, в легеневій артерії - на 7 %, а в порожнистій вені - на 9 % порівняно з групою тварин з гіпервітамінозом D (рис.1); Ніфедипін є блокатором кальцієвих каналів. Він пригнічує транспорт кальцію в клітину, чим обмежує в ній розвиток кальцієвих механізмів ушкодження, гальмує активність фосфоліпази A<sub>2</sub>, в результаті чого стабілізується структура мембран й обмежуються процеси ПОЛ [12]. В найменшій мірі на ОІП вплинуло введення тваринам ЕГДК. В

артеріях його незначне зниження порівняно з групою D-гіпервітамінозних тварин статистично не підтверджено, в порожнистій вені він зменшився на 4 % (рис.1). Крім того, в усіх групах тварин ОІП в стінці артеріальних судин був достовірно вищий, ніж у венозних. Це підтверджує дані літератури про більшу резистентність стінки венозних судин до розвитку D-гіпервітамінозних уражень [4]. Під впливом високих доз вітаміну D спостерігалось підвищення вмісту води в стінці артеріальних судин (в грудній та черевній аорті - на 4%, в легеневої артерії - на 3%), в той час як у венах її вміст мав тенденцію до зростання, хоча достовірно не змінювався

порівняно з контролем. Це також підтверджує вищу резистентність венозної стінки до розвитку уражень (рис.2). При введенні вітаміну E D-гіпервітамінозним тваринам вміст води в стінках грудної та черевної аорти зменшився на 3 %, легеневої артерії - на 2 %. А при застосуванні ніфедипіну вміст води в стінках усіх вивчених артеріальних судин зменшився на 2 %. В венах використання вітаміну E та ніфедипіну достовірно не вплинуло на вміст води. А застосування ЕГДК не викликало зміни вмісту води ні в артеріальних, ні в венозних судинах D-гіпервітамінозних тварин (рис.2).

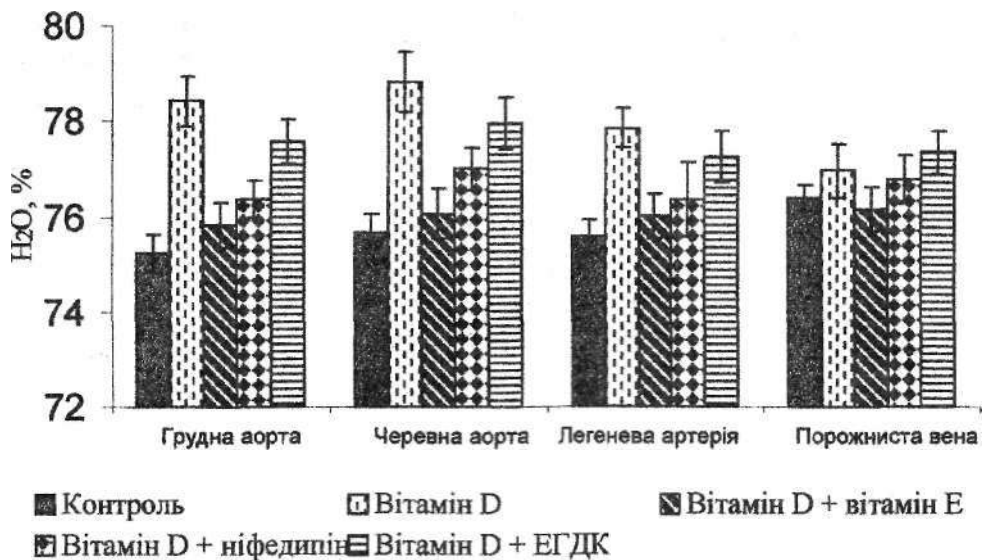


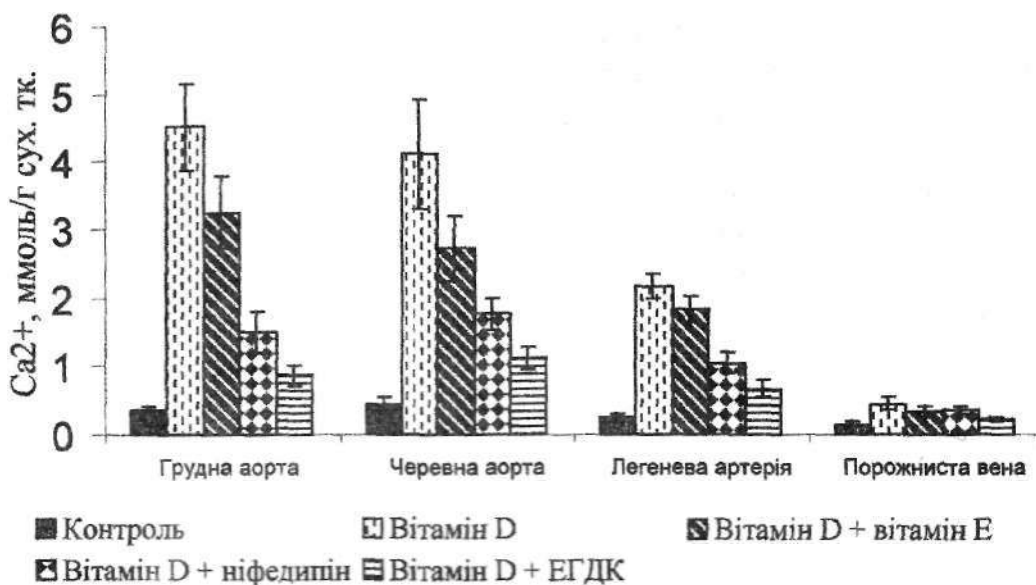
Рис. 2. Вплив вітаміну E, ніфедипіну та ЕГДК на вміст води в судинній стінці за умов гіпервітамінозу D

Отримані дані свідчать про розвиток ушкодження та набряку судинної стінки за умов D-вітамінної інтоксикації. Ознаки ушкодження судин більш виражені в артеріях, ніж у венах. Найбільшу цитопротекторну дію має вітамін E, меншу - ніфедипін, і практично не впливає на розвиток ушкодження ЕГДК. Ці дані підтверджуються і нашими попередніми дослідженнями [8], в

яких було показано, що вітамін E викликає значне зменшення кількості продуктів ПОЛ в стінці кровоносних судин, ніфедипін суттєво не впливає на інтенсивність ПОЛ в артеріях, але обмежує його реакції в стінці вен, ЕГДК не чинить впливу на інтенсивність ПОЛ ні в артеріальних, ні в венозних судинах. Зовсім протилежний вплив мали зазначені препарати на

вміст кальцію в судинній стінці. Проведені дослідження виявили різний вміст кальцію в стінках артерій і вен інтактних тварин. Так, у грудній аорті він був вищий в 2,3 раза, в черевній аорті - в 3 рази, в легеневій артерії - у 1,7 раза,

ніж у порожнистій вені. За умов гіпервітамінозу D вміст кальцію зріс в стінках усіх типів судин: у грудній аорті в 13 разів, у черевній - в 9 разів, у легеневій артерії - в 7 разів, у порожнистій вені лише в 3 рази порівняно з контролем (рис.3).



**Рис. 3** Вплив вітаміну Е, ніфедипіну та ЕГДК на вміст кальцію в судинній стінці за умов гіпервітамінозу D

Незначне зниження вмісту кальцію в стінках кровоносних судин під впливом вітаміну Е статистично не підтверджено. Застосування ніфедипіну сприяло зниженню вмісту кальцію в стінці артерій (в грудній аорті в 3 рази, у черевній - в 2,3 рази, у легеневій артерії - в 2,1 рази), але не вплинуло на вміст кальцію в порожнистій вені. Введення D-гіпервітамінозним тваринам ЕГДК викликало значне зменшення кількості кальцію в стінках усіх типів досліджуваних судин: у грудній аорті - в 5,3 рази, у черевній - в 3,7 рази, в легеневій артерії - в 3,3 рази і в порожнистій вені - в 2,1 рази (рис.3). Отримані результати підтверджують дані літератури про

здатність бісфосфонатів зменшувати гіперкальціємію [10] та практично повністю попереджувати розвиток кальцинозу навіть в умовах такого сильного кальциногенного агента, яким є гіпервітаміноз D [11]. Отже, в найбільшій мірі запобігає кальцифікації артеріальної та венозної стінки ЕГДК, ніфедипін має менший, але виражений вплив на цей процес в стінці артерій і не впливає на нього у венах, вітамін Е не чинить впливу на вміст кальцію в судинній стінці.

#### Висновки.

1. За умов D-вітамінної інтоксикації в стінці артерій і вен зростає ОІП, вміст води та кальцію.
2. В найбільшій мірі запобігає зростанню

ОІП в стінці всіх вивчених судин вітамін Е, менший але виражений вплив, має ніфедипін, ЕГДК не впливає на ОІП в стінці артерій і змотує його в венах.

3. Під впливом вітаміну Е та ніфедипіну за умов гіпервітамінозу D в стінці артеріальних судин вміст води зменшується, а в венозних - достовірно не змінюється. У той же час ЕГДК не чинить

впливу на вміст води в усіх досліджених судинах.

4. Застосування ЕГДК призводить до значного зменшення кількості кальцію в стінках усіх типів досліджуваних судин за умов уведення високих доз вітаміну D. Ніфедипін сприяє зниженню вмісту кальцію в стінці артерій, але не впливає на нього в венах. А вітамін Е взагалі не впливає на цей показник.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Атаман О.В. Венозна стінка: загально-теоретичні й експериментальні аспекти. - Суми: СумДУ, Ангіо, 2001. - 248 с

2. Бобырев В.Н., Почерняева В.Ф., Стародубцев С.Г. Специфичность систем антиоксидантной защиты органов и тканей - основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами // Эксперим. и клин. фармакология. - 1994.-Т.57, №1. - С. 47-54.

3. Браун А.Д. Метод определения фруктозы и оксиметилфурфурола при их совместном присутствии // Бюлл. эксперим. биол. и мед.- 1937.- Т.3, №4. - С.454-456.

4. Быць Ю.В., Пишак В.П., Атаман А.В. Сравнительно-патологические аспекты энергообеспечения сосудистой стенки. - Киев-Черновцы: Прут, 1999.-331 с.

5. Виноградова НА. Распределение инулина, сахарозы и фруктозы в портняжных мышцах лягушки // Цитология. - 1967.-Т.9, №7. - С. 781-790.

6. Вихерт А.М., Седов К.Р., Соколова Р.И. Кальциноз артерий. - Москва: Медицина, 1970.-152 с.

7. Гапон Л.П. Роль витамина D в атерогенезе // Врачебное дело. - 1992, №2. - С.6-11.

8. Гарбузова В.Ю. Інтенсивність проце-

сів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) в судинній стінці під впливом ніфедипіну, вітаміну Е та бісфосфонатів за умов гіпервітамінозу D // Мат. VI Міжн. конг. студ. та молод. вчених. - Тернопіль 2002. - С.222.

9. Гублер В.Е., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Ленинград: Медицина, 1973. - 141 с.

10. Масик О.М., Сміян С.І., Жулкевич І.В. Сучасні аспекти застосування бісфосфонатів у клінічній практиці // Журн. АМН України. - 2000.-Т.6, №1.-С.713-721.

11. Р. Дж. Дж. Рассел. Бисфосфонаты. В кн.: Нарушения обмена кальция. Под ред. Д.А. Хита. - Москва: Медицина, 1985. - С. 139-148.

12. Савченко Л.В., Дзубан Е.М., Лукьянчук В.Д. Возможные механизмы антиоксидантного действия блокаторов кальциевых каналов при гипоксическом синдроме // Эксперим. и клин. фармакол. - 1996.-Т. 59, №2. - С.53-55.

13. Kojima J., Beamisk R.E., Jida C. Determination of metals in small volume of referens serum by automatically triggered digital integrator flame atomic absorption and emission spectrometry with discrete nebulisation // Annl. Zett-1982.-V.815, №6.-P.543-458.