

В.Ю. Гарбузова

Вплив ніфедипіну, вітаміну Е та бісфосфонатів на інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів в артеріальній і венозній стінках за умов гіпервітамінозу D

Исследованы особенности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в артериях и венах кроликов, получивших высокие дозы витамина D (10000 МЕ/кг в течение двух недель), и влияние агентов с разными механизмами действия (нифедипина, витамина Е, бисфосфонатов) на его интенсивность. Показано, что введение бисфосфонатов существенно не влияет на количество промежуточных и конечных продуктов ПОЛ. Нифедипин не оказывает влияния на интенсивность ПОЛ в артериальных сосудах, но ограничивает его реакции в стенке вен. Витамин Е вызывает значительное снижение содержания продуктов ПОЛ во всех типах изученных сосудов D-гипервитаминозных животных.

ВСТУП

У зв'язку зі збільшенням частоти серцево-судинних захворювань та важкими їх наслідками вчені ведуть активний пошук препаратів, які б захищали судинну стінку від ушкоджень різного характеру. Вибір фармакологічних агентів, які ефективно запобігають розвитку уражень кровоносних судин, пов'язаний із з'ясуванням провідної ланки в механізмі ушкодження. За умов гіпервітамінозу D такою у судинній стінці є перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ). Його індукція пов'язана, з одного боку, з утворенням продуктів окиснення ерго- та холекальциферолу, яким притаманні прооксидантні властивості [3], а з іншого – гіперкальціємією, яка виникає за цих умов [4]. Таким чином, протекторами судинної стінки можуть бути як антиоксиданти, так і блокатори кальцієвих каналів. Крім того, бісфосфонати, які гальмують кальцифікацію [9], можливо також здатні обмежувати ПОЛ за допомогою зниження концентрації кальція в судинній стінці.

© В.Ю. Гарбузова

Мета дослідження – вивчення інтенсивності ПОЛ в артеріальних і венозних судинах за умов гіпервітамінозу D при введенні ніфедипіну, вітаміну Е та натрієвої солі етан-1-гідрокси-1,1-дифосфонової кислоти.

МЕТОДИКА

Робота виконана на 25 молодих кролях обох статей масою 1800 – 2500 г. Усіх тварин було поділено на 5 груп: 1-ша група – інтактні кролі (контроль), тваринам інших 4-х груп щодобово, протягом 14 діб, через зонд вводили у шлунок 0,125%-ний олійний розчин ергокальциферолу з розрахунку 10000 МО/кг (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%-й олійний розчин токоферолу ацетату з розрахунку 50 мг/кг, 4-ї групи – ніфедипін з розрахунку 30 мг/кг. Тваринам 5-ї групи за 2 год до введення вітаміну D вводили в шлунок через зонд натрієву сіль

етан-1-гідрокси-1,1-дифосфонової кислоти з розрахунку 130 мг/кг.

Через 24 год після останнього введення препаратів тварин забивали за допомогою повітряної емболії. В гомогенатах грудної та черевної аорти, легеневої артерії та задньої порожнистої вени визначали вміст гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) [5] і шиффових основ (ШО) [2].

Отриманий матеріал статистично оброблено з використанням непараметричних критеріїв статистики [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні інтенсивності процесів ПОЛ в артеріях і венах кролів, які отримували високі дози вітаміну D, було встановлено накопичення проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у стінці всіх типів судин.

Отримані результати підтверджують дані літератури про інтенсифікацію процесів ПОЛ за умов гіпервітамінозу D [1,4], в основі якої, як відомо, лежить оксидантна дія продуктів окиснення ерго- та холекальциферолу. Проте слід відзначити різний характер змін, що виникають. Так, у грудній аорті D-гіпервітамінозних кролів вміст ГПЛ збільшився в 4,4 раза, в черевній аорті – в 3,73, в легеневої артерії –

в 3,41 і в порожнистій вені – в 2,79 раза порівняно з контролем. Кількість ШО збільшилася в грудній аорті в 11,8 раза, в черевній – в 11,6, в легеневої артерії – в 8,7, у порожнистій вені – в 9,8 раза (рис. 1).

Для з'ясування підходів щодо можливої корекції змін, що виникають, було вивчено вплив факторів з різними механізмами дії.

Вітамін Е бере участь в антирадикальному захисті клітини [7]: він вбудовується в біліпідний шар й інактивує вільні радикали, які утворюються за умов гіпервітамінозу D. У наших дослідженнях введення вітаміну Е призводило до суттєвого зниження кількості продуктів ПОЛ в стінці кровоносних судин, уражених високими дозами вітаміну D. Так, у грудній аорті кількість ГПЛ зменшилась у 2,25 раза, в черевній – в 2,79, в легеневої артерії та порожнистій вені – в 2,5 раза. Кількість ШО в грудній аорті знизилася в 3,53 раза, в черевній – в 3,88 в легеневої артерії – в 5,16, в задній порожнистій вені – в 5,73 раза (рис. 2). За умов застосування ніфедипіну вміст ГПЛ та ШО в стінці артеріальних судин суттєво не змінюється. Його незначне зниження порівняно з групою D-гіпервітамінозних тварин статистично не підтверджено. Проте в задній порожнистій вені спостерігається достовірне зниження вмісту ШО на 72 %.

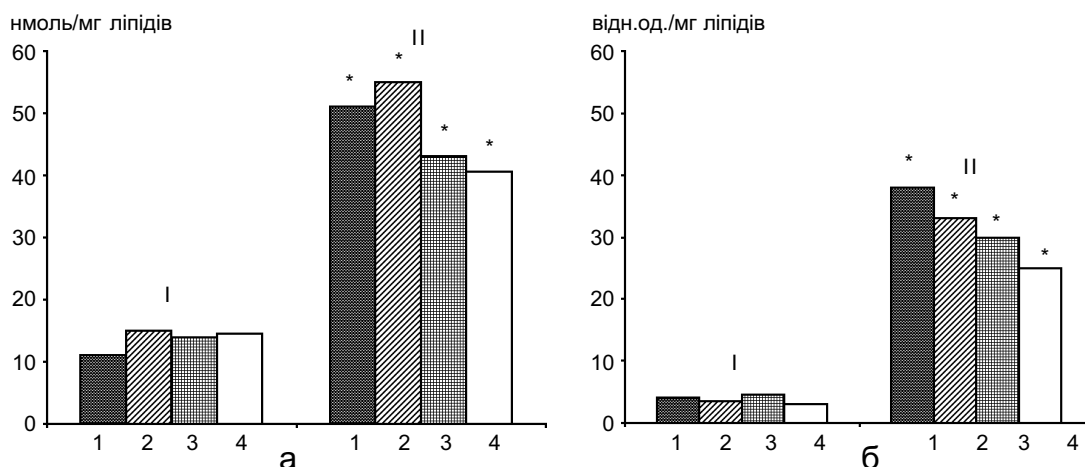


Рис. 1. Вміст гідропероксидів ліпідів (а) та основ Шиффа (б) у стінці артеріальних і венозних судин кролів за умов гіпервітамінозу D: I - контроль, II - гіпервітаміноз D; 1 – грудна аорта, 2 – черевна аорта, 3 – легенева артерія, 4 – порожниста вена. * статистично достовірні розбіжності відносно контролю (P<0,05).

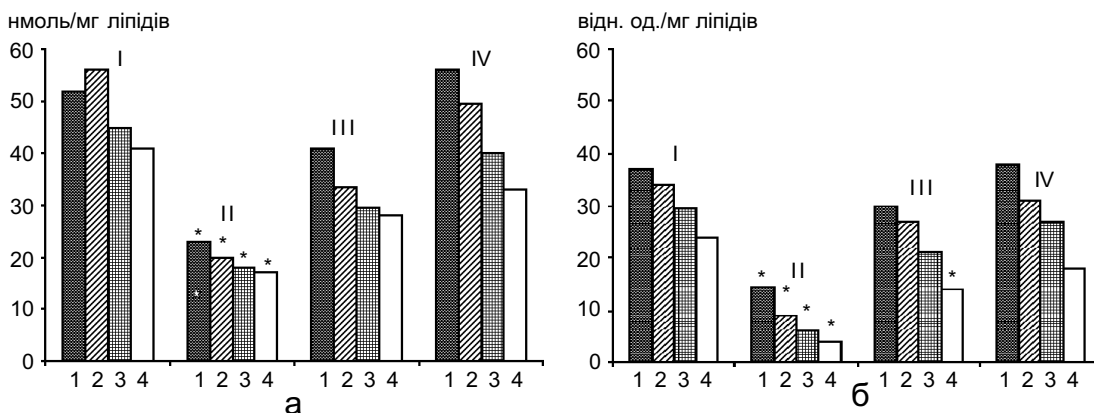


Рис. 2. Вплив вітаміну Е, ніфедипіну та солей дифосфонової кислоти (ДФК) на вміст гідропероксидів ліпідів (а) та основ Шиффа (б) у стінці артеріальних і венозних судин кролів за умов гіпервітамінозу D: I - гіпервітаміноз, II - вітамін D та вітамін Е, III - вітамін D та ніфедипін, IV - вітамін D та ДФК, 1 – грудна аорта, 2 – черевна аорта, 3 – легенева артерія, 4 – порожниста вена. * статистично достовірні розбіжності відносно значень у тварин з гіпервітамінозом D (P<0,05).

Як відомо, гіперкальціємія, що виникає в організмі за умов уведення вітаміну D, викликає активацію в клітинах фосфоліпази A_2 і сприяє детергентній дії вільних жирних кислот. Утворені лізофосфоліпіди підсилюють міцелотворення. Разом з тим порушується структура мембранних фосфоліпідів, підвищується інтенсивність ПОЛ.

Можливо саме тому блокатори кальцієвих каналів, які пригнічують транспорт кальцію в клітину, уповільнюють ПОЛ. Крім того, є дані про те, що антагоністи кальцію можуть підвищувати активність антиоксидантних ферментів[8]. В результаті цього ще більшою мірою обмежуються процеси ПОЛ.

Застосування натрієвої солі етан-1-гідрокси-1,1-дифосфонової кислоти в наших дослідках не викликало суттєвих змін в інтенсивності ПОЛ ні в артеріальній, ні в венозній стінці (див. рис. 2), що, ймовірно, свідчить про інший, не пов'язаний з пригніченням ПОЛ, механізм її дії.

ВИСНОВКИ

1. За умов гіпервітамінозу D в стінці артеріальних та венозних судин відбувається істотна активація ПОЛ. Проте в артеріальних судинах кількість проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ є найбільшою.

2. Введення вітаміну Е викликає значне зменшення вмісту продуктів ПОЛ в судинній стінці D-гіпервітамінозних тварин.

3. Блокатори кальцієвих каналів не впливають на інтенсивність ПОЛ в артеріальних судинах, але обмежують його реакції в стінці вен.

4. Застосування бісфосфонатів не чинить впливу на ПОЛ у стінці досліджених артерій та вен.

V. U. Garbuzova

INFLUENCE OF NIFEDIPIN, VITAMIN E AND BISPHTHOSPHATES ON INTENSITY OF LIPID PEROXYDATION IN ARTERIAL AND VENOUS WALLS IT HYPERVITAMINOSIS D

The peculiarities of lipid peroxydation (LPO) following injection of vitamin D in high doses (10000 U/kg) and other agents (bisphosphanates, vitamin E, nifedipin) were examined in both arterial and venous walls of rabbits. It has been shown, that tan injection of the bisphosphanates didn't influence significantly the amount of both the intermediate and the final LPO products. Nifedipin did not change the intensity of LPO in the arterial vessels, but it limited the LPO reactions in the venous walls. Vitamin E decreased considerably an amount of the LPO products in all types of the vessels under exploration in the animals with hypervitaminosis D.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алиева Т.М., Амралиев С.Н., Дайхин Е.И. и др. Влияние витамина D на процессы ПОЛ у детей с различными

- формами рахита. – Л.: Медицина, 1973. – 31 с.
2. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация. – К.: Наук. думка, 1991. – 256 с.
 3. Барлыбаева Н.А., Струков В.И. Специфическая профилактика рахита и побочное действие витамина D. – Алма-Ата: Казахстан, 1984. – 136 с.
 4. Бауман В.К. Биохимия и физиология витамина D. – Рига: Зинатне, 1989. – 480 с.
 5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело, 1983. – №3. – С. 33 – 36.
 6. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л.: Медицина, 1973. – 31 с.
 7. Кашулина А.П., Сотникова Е.Н. Роль перекисного свободнорадикального окисления в патологии и методы его изучения // Мед. консультація. – 1996. – № 2. – С. 20 – 24.
 8. Савченко Л.В., Дзубан Е.М., Лукьянчук В.Д. Возможные механизмы антиоксидантного действия блокаторов кальциевых каналов при гипоксическом синдроме // Эксперим. и клин. фармакология. – 1996. – 59, №2. – С. 53 – 55.
 9. Юрьева Э.А., Матковская Т.А., Елагина И.А., Столяров Ю.Ю. Бисфосфонаты в фармакотерапии костных заболеваний // Там же. – 2000. – 63, №3. – С. 74 – 79.

Сум. ун-т М-ва освіти і науки України

Матеріал надійшов до редакції 10.06.2002