

დავით გოლოშვილი<sup>1</sup>, მაია ოკუჯავა<sup>1</sup>, გია ბურჯანაძე<sup>2</sup>, მარინა ფაილოძე<sup>3</sup>, ირმა ჯიქია<sup>4</sup>,  
თამარ კეზელი<sup>5</sup>, ნიკოლოზ გონგაძე<sup>1</sup>

## საკუბიტრილ/ვალსარტანის კომბინაციის გავლენა გულის ჰისტომორფოლოგიურ და მორფომეტრულ ცვლილებებზე

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტი;  
<sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბიოქიმიის დეპარტამენტი; <sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო  
სამედიცინო უნივერსიტეტი, ადამიანის ნორმალური ანატომიის დეპარტამენტი; <sup>4</sup>ი. ჯავახიშვილის  
სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, პათოლოგიური ანატომიისა და სასამართლო  
მედიცინის დეპარტამენტი; <sup>5</sup>ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი,  
ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.06.08>

DAVIT GOLOSHVILI<sup>1</sup>, MAIA OKUJAVA<sup>1</sup>, GIA BURJANADZE<sup>2</sup>, MARINA FAILODZE<sup>3</sup>, IRMA  
JIKIA<sup>4</sup>, TAMAR KEZELI<sup>5</sup>, NIKOLOZ GONGADZE<sup>1</sup>

### INFLUENCE OF SACUBITRIL/VALSARTAN COMBINATION ON CARDIAC HISTOMORPHOLOGICAL AND MORPHOMETRIC CHANGES

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Medical Pharmacology; <sup>2</sup> Tbilisi State Medical University  
Department of Biochemistry; <sup>3</sup> Tbilisi State Medical University Department of Human Anatomy;  
<sup>4</sup>I. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine;  
<sup>5</sup>I. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Pharmacology; Tbilisi, Georgia

#### SUMMARY

Arterial hypertension is one of the most common disease worldwide, which remains the main risk factor for complications of cardiovascular diseases. As it is already known, arterial hypertension affects many organs and organ systems, including the cardiovascular system. Therefore, it is important to start treatment at an early stage of its development and remove the influence on heart remodeling.

The study was carried out on 40 male Wistar rats weighing 250.0-300.0g. Animals were randomly divided into the following groups: I – control group (n=10); II – experimental, DOCA (deoxycorticosterone acetate) saline group, for 28 days, to create arterial hypertension, 25 mg/kg DOCA was injected intraperitoneally and animals were given only saline solution (1% NaCl and 0.2% KCl) to drink (n=10); III – treated group. After the development of arterial hypertension (25 mg/kg DOCA and drinking saline solution (1% NaCl and 0.2% KCl)), 30 mg/kg sacubitril-valsartan combination was administered by intraperitoneal injection for 2 weeks (n=10); IV – preventive group. intraperitoneally 25 mg/kg DOCA + 1% NaCl and 0.2% KCl in drinking water + 30 mg/kg sacubitril-valsartan combination for 2 weeks, (n=10);

As a result of the study, in the control group, focal moderate blood flow and transverse arrangement of cardiomyocytes were revealed, associated with hypertrophy of cardiomyocytes in the anterior wall of the ventricle in hypertension and fibrosis of the perivascular space compared to the control; Preservation of striations in the post-treatment period, with loss of architecture of fiber structures and wavy structure. In the case of prevention, compared to the control and hypertension groups, the preservation of striation was predominantly manifested.

Based on the obtained results, the sacubitril-valsartan combination inhibits the development of cardiac remodeling during its preventive use in the process of formation of arterial hypertension.

**Keywords:** sacubitril, valsartan, combination, cardiac, histomorphological, morphometric

**შესავალი.** არტერიული ჰიპერტენზია, მისი პრევალენტობის გათვალისწინებით, კვლავ რჩება გულ-სისხლძარღვთა დაავადების გართულების ძირითად რისკ ფაქტორად, რომელიც მსოფლიოს მასშტაბით ავადობასა და ლეტალობის მხრივ მთავარ ხელშემწყობ ფაქტორად გვევლინება. არტერიული ჰიპერტენზიის დიაგნოსტიკაში და მკურნალობაში მიღწეული წარმატების მიუხედავად, მისი რეზისტენტული ფორმები ყოველთვის არ ექვემდებარება მკურნალობის სასურველ ხარისხს, რაც ერთი მხრივ განპირობებულია ამ დაავადების პოლივალენტურობით, ხოლო მეორე მხრივ მისი განვითარების პათოგენეზური მექანიზმების არასრულფასოვანი ცოდნით [1]. არტერიული ჰიპერტენზია იდიოპათიური ან უცნობი ეტიოლოგიისაა და მხოლოდ 5%-ში მისი

გამოვლენა განპირობებულია გარკვეული მიზეზით [2]. ვინაიდან სიმპტომური არტერიული ჰიპერტენზიის ხვედრითი წილი საკმაოდ მაღალია თირკმლის პარენქიმული და სისხლძარღვოვანი დაავადების, თირკმელზედა ჯირკვლის (პირველადი ჰიპერალდოსტერონიზმი, ფეოქრომოციტომა) და ენდოკრინული პათოლოგიების (ფარისებრი ჯირკვალი და ა.შ.) სახით, არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებული პაციენტების გამოკვლევა კომპლექსურ ღონისძიებებსა და მკურნალობის ინდივიდუალურ ტაქტიკას მოითხოვს.

ჰიპერტენზიის შედეგად განვითარებული მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია გულის გაზრდილი დატვირთვისადმი ადაპტაციური პროცესია, რომელიც ამცირებს პარკუჭის კედლის დაძაბვას და აუმჯობესებს სისხლის გადატვირთვის მაჩვენებლებს. ამავ დროს, რემოდელირება ასოცირდება სისტოლურ და დიასტოლურ დისფუნქციასთან, არითმიებთან, გულის სიმპტომურ უკმარისობასთან, რომლებიც სიკვდილობის უმთავრეს მიზეზს წარმოადგენს [3].

ფიბრობლასტები ყველაზე გავრცელებული უჯრედებია მიოკარდიუმში, რომელთა ზეგავლენითაც რეგულირდება გულის ნორმალური ფუნქციონირება და არასასურველი რემოდელირება, რომლის მიზეზი შეიძლება იყოს მიოკარდიუმის ინფარქტი, გულის უკმარისობა და არტერიული ჰიპერტენზია [4]. კარდიული ფიბრობლასტების მრავალი ფუნქცია მიოფიბრობლასტების ფენოტიპის დიფერენციაციამა და მოკიდებული, რომელიც ხელს უწყობს კუმშვადი ცილების ექსპრესიას და ზრდის მათ პროლიფერაციას, მიგრაციასა და სეკრეტორულ თვისებებს. გულის მიოფიბრობლასტები რეაგირებენ პროანთებით ციტოკინებზე (მაგ. TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, TGF- $\beta$ ) [5], ვაზოაქტიურ პეპტიდებზე (მაგ. ანგიოტენზინ II, ენდოთელინ-1, ნატრიურული პეპტიდები) [6] და ჰორმონებზე (მაგ. ადრენალინი), რომელთა დონე იზრდება გულის რემოდელირების დროს. მათი ფუნქცია ასევე მექანიკური დაჭიმვით და ჟანგბადის ხელმისაწვდომობის ცვლილებით რეგულირდება (მაგ. იშემია-რეპერფუზია) [7]. ასეთ სტიმულზე მიოფიბრობლასტების საპასუხო რეაქციები მოიცავს უჯრედების პროლიფერაციის, მიგრაციის, უჯრედგარე მატრიქსის მეტაბოლიზმის და სხვადასხვა ბიოაქტიური მოლეკულების სეკრეციის ცვლილებებს, ციტოკინების, ვაზოაქტიური პეპტიდების და ზრდის ფაქტორების ჩათვლით.

გულ-სისხლძარღვთა დაავადების სამკურნალო საშუალებების დიდი ნაწილი გულის ფიბრობლასტებზე ავლენს პლეიოტროპულ ეფექტს, რითიც აიხსნება მათი სასარგებლო ეფექტები გულის რემოდელირებაზე. ეს ჯგუფები მოიცავს ანტი-ჰიპერტენზიულ ნაშლებს (აგფ ინჰიბიტორები, ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორები, ბეტა-ბლოკატორები), ჰიპოლიპიდემიურ მედიკამენტებს (სტატინები, ფიბრატები) და ინსულინისადმი მასენსიტიზირებელ საშუალებებს (თიაზოლიდინედიონები). პარკუჭების რემოდელირებისა და დისფუნქციის შემცირების უნარის მქონე ახალი საშუალებების კვლევა აქტუალური საკითხია და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მკურნალობის სტრატეგიული მიმართულებების შემუშავების საფუძველს წარმოადგენს.

### **კვლევის მიზანი.**

წარმოდგენილი კვლევის მიზანი იყო არტერიული ჰიპერტენზიის გავლენის შესწავლა გულის რემოდელირებაზე და საკუბიტრილ/ვალსარტანით ჰიპერტენზიის მკურნალობის ეფექტურობის დადგენა ამ პათოლოგიური პროცესის პროგრესირებაზე.

### **კვლევის მასალა და მეთოდები.**

კვლევა ჩატარდა „ვისტარის“ ჯიშის 40 მამრ ვირთაგვამზე, წონით 250,0-300,0გ. ცხოველები მოთავსებული იყვნენ ვივარიუმში შესაბამისი ტემპერატურისა და ტენიანობის პირობებში ( $23\pm 1^{\circ}\text{C}$  და  $50\pm 1\%$ ), 12 საათი სინათლისა და 12 საათი სიბნელის პირობებში, საკვებთან და წყალთან თავისუფალი წვდომის, მათთან მოპყრობის საერთაშორისო გაიდლაინის პრინციპებისა და თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკური საბჭოს მიერ დადგენილი კრიტერიუმების შესაბამისად. ცხოველები რანდომულად დაიყო შემდეგ ჯგუფებად: I – საკონტროლო ჯგუფი ( $n=10$ ); II – ექსპერიმენტული, DOCA (დებოქსი-კორტიკოსტერონ აცეტატი) მარილოვან ხსნარებთან ერთად ( $n=10$ ). ამ ჯგუფში არტერიული ჰიპერტენზიის მოდელირებისთვის 28 დღის განმავლობაში ინტრაპერიტონეული ინიექციით შეგვყავდა 25 მგ/კგ DOCA და ცხოველებს სასმელად მიწოდებოდათ მხოლოდ მარილოვანი ხსნარი (1% NaCl და 0.2% KCl), ( $n=10$ ); III ჯგუფი – ჰიპერტენზიის მკურნალობის ( $n=10$ ). არტერიული ჰიპერტენზიის ჩამოყალიბების შემდეგ (25 მგ/კგ DOCA და სასმელად მარილოვანი ხსნარი (1% NaCl და 0.2% KCl) ინტრაპერიტონეული ინიექციით შეგვყავდა 30მგ/კგ საკუბიტრილ-ვალსარტანის კომბინაცია 2 კვირის განმავლობაში; IV –

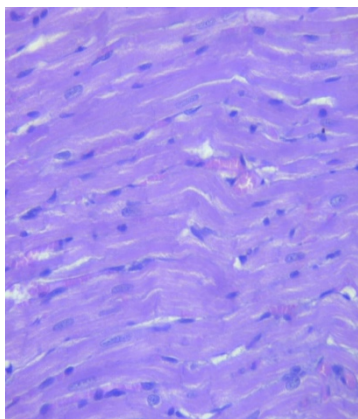
პრევენციული ჯგუფი, (n=10), ინტრაპერიტონეულად 25 მგ/კგ DOCA + სასმელ წყალში 1% NaCl და 0.2% KCl + 30 მგ/კგ და საკუბიტრილ-ვალსარტანის კომბინაცია 2 კვირის განმავლობაში;

DOCA-მარილოვანი ჰიპერტენზიის განვითარების დინამიკის მონიტორინგისათვის კვირაში ორჯერ ოთხივე ჯგუფის არანარკოტიზირებული ცხოველები თავსდებოდნენ სპეციალურ კამერაში და სფიგმომანომეტრული მეთოდით კუდიდან იზომებოდა სისტოლური, დიასტოლური, საშუალო არტერიული წნევა და გულის შეკუმშვათა სიხშირე (tail cuff method), რომლის რეგისტრაციაც ხდებოდა კომპიუტერული უზრუნველყოფის მექანიზმით აპარატ “Neurobiotic”-ის მეშვეობით. თავდაპირველად ცხოველები ადაპტაციის მიზნით კამერაში თავსდებოდნენ 2 საათის განმავლობაში. ამ პერიოდის გასვლის შემდეგ არტერიული წნევის მაჩვენებელი იზომებოდა 5-ჯერ, 5-10 წუთის ინტერვალით. თითოეულ დღეს ფიქსირდებოდა ხუთი გაზომვის საშუალო მაჩვენებელი [8].

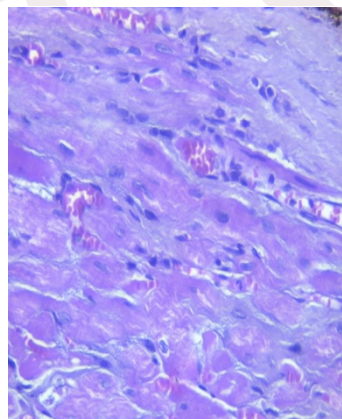
ოთხივე ჯგუფის ნარკოტიზირებული ცხოველებიდან, ლაბორატორიული კვლევის წესების და ევთანაზიის შეთანხმებული პროტოკოლის (პენტობარბიტალი 60 მგ/კგ ინტრაპერიტონეულად) დაცვით, აღებულ იქნა სისხლისა და ორგანოების ნიმუშები შემდგომი კვლევისთვის. ორგანოების ქსოვილოვანი ნიმუშები მიკროტომის საშუალებით დაიჭრა და შეიღება ჰემატოქსილინ-ეოზინით, მარცხენა პარაკუჭის წინა კედელში კარდიომიოციტების მორფოლოგიური ცვლილებების იდენტიფიცირებისთვის.

### შედეგები

1. **საკონტროლო ჯგუფში** გამოვლინდა ფოკალური ზომიერი სისხლსავსეობა და კარდიომიოციტების განივი განლაგება (ფოტო 1, 2).



**ფოტო. 1.** კონტროლი. თეთრი ვირთავვა. გულის მარცხენა პარაკუჭის წინა კედელი. ჰემატოქსილინი და ეოზინი. 3მმ. კვანძი. Leika 1000 Led. foto MC170HD, x 0.65



**ფოტო. 2.** კონტროლი. თეთრი ვირთავვა. გულის მარცხენა პარაკუჭის წინა კედელი. ჰემატოქსილინი და ეოზინი. Leika 1000 Led. foto MC170HD, x 0.65

სამივე ექსპერიმენტულ ჯგუფში (ჰიპერტენზიის, პრევენციის და მკურნალობის შემდეგ) გულის კუნთის მარცხენა პარაკუჭის წინა კედლის კარდიომიოციტების შედარებითი ანალიზით გამოვლინდა:

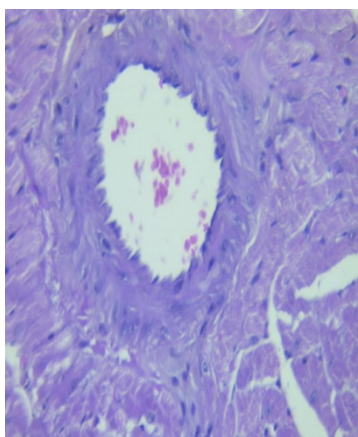
### 2. ექსპერიმენტული ჯგუფები

ა) ექსპერიმენტული ჰიპერტენზიის ჯგუფი - კონტროლთან შედარებით DOCA ინდუცირებული ჰიპერტენზიის ვირთავვების პარაკუჭის წინა კედელში გამოვლინდა კარდიომიოციტების ჰიპერტროფია და პერივასკულური სივრცის ფიბროზი. ასევე, აღინიშნებოდა მწვავე დისკირკულაცია, ვენური და კაპილარული ქსელის სიხლსავსეობით, არტერიების დიდი ნაწილის დილატაციით და დაცარიელებული სანათურებით, ენდოთელიუმის დაზიანებით, ალავ სისხლნაჟღერებით, ფორმიანი ელემენტების სტაბილურობით. სუბენდოთელური შრის ინტიმა გაუღებელი იყო ლიპიდური წარმოშობის ჩანართებით (ფოტო 3, 4, 5)

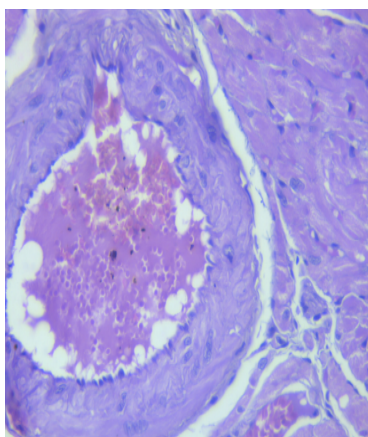
ბ) საკუბიტრილ/ვალსარტანით ნამკურნალები ჯგუფი - საკუბიტრილ/ვალსარტანით 2 კვირიანი მკურნალობის შემდგომ აღებულ მასალაში აღინიშნებოდა განივბოლიანობის შენარჩუნება (ფოტო 6, 8), ალავ ბოჭკოვანი სტრუქტურების არქიტექტონიკის დაკარგვით და ტალღისებური სტრუქტურით (ფოტო 7); ადგილი ჰქონდა ზომიერ სისხლსავსეობას (ფოტო 6),



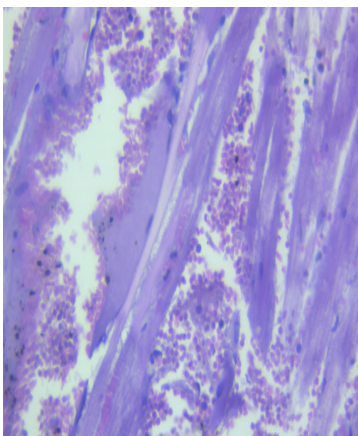
ზოგიერთ უბანში მწვავე დისკირკულაციით ვენური და კაპილარული ქსელის სიხლსავსეობით და სისხლჩაქცევებით (ფოტო 9, 10), ასევე ფორმიანი ელემენტების სტაბით.



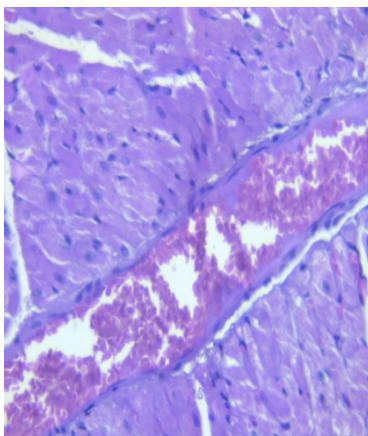
**ფოტო. 3.** ექსპერიმენტი. შიპერტენზია. თეთრი ვირთაგვა. გულის მარცხენა პარკუჭის წინა კედელი. ჰემატოქსილინი და ეოზინი. Leika 1000 Led. foto MC170HD, x 0.65



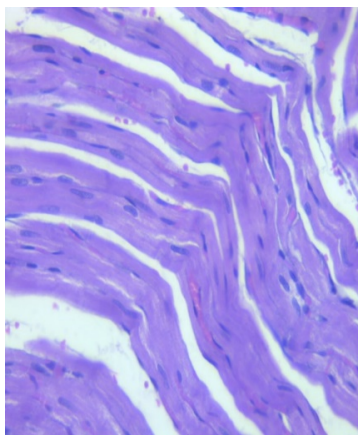
**ფოტო. 4.** ექსპერიმენტი. შიპერტენზია. თეთრი ვირთაგვა. გულის მარცხენა პარკუჭის წინა კედელი. ჰემატოქსილინი და ეოზინი. Leika 1000 Led. foto MC170HD, x 0.65



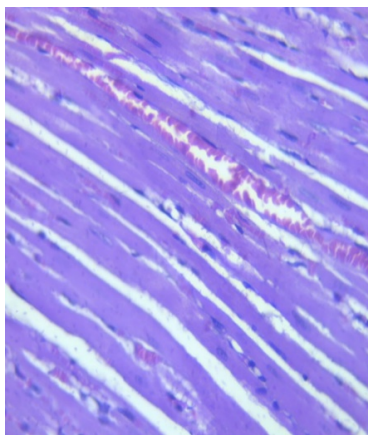
**ფოტო. 5.** ექსპერიმენტი. შიპერტენზია. თეთრი ვირთაგვა. გულის მარცხენა პარკუჭის წინა კედელი. ჰემატოქსილინი და ეოზინი. Leika 1000 Led. foto MC170HD, x 0.65



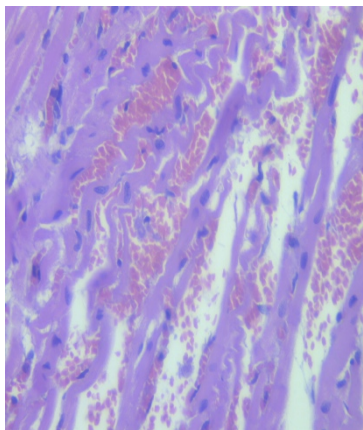
**ფოტო. 6.** ექსპერიმენტი. შიპერტენზიის მკურნალობა. თეთრი ვირთაგვა. გულის მარცხენა პარკუჭის წინა კედელი. ჰემატოქსილინი და ეოზინი. Leika 1000 Led. foto MC170HD, x 0.65



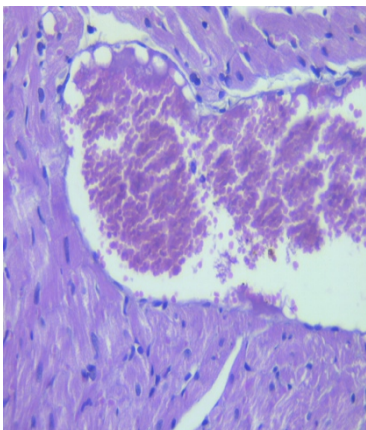
**ფოტო. 7.** ექსპერიმენტი. შიპერტენზიის მკურნალობა. თეთრი ვირთაგვა. გულის მარცხენა პარკუჭის წინა კედელი. ჰემატოქსილინი და ეოზინი. Leika 1000 Led. foto MC170HD, x 0.65



**ფოტო. 8.** ექსპერიმენტი. შიპერტენზიის მკურნალობა. თეთრი ვირთაგვა. გულის მარცხენა პარკუჭის წინა კედელი. ჰემატოქსილინი და ეოზინი. Leika 1000 Led. foto MC170HD, x 0.65

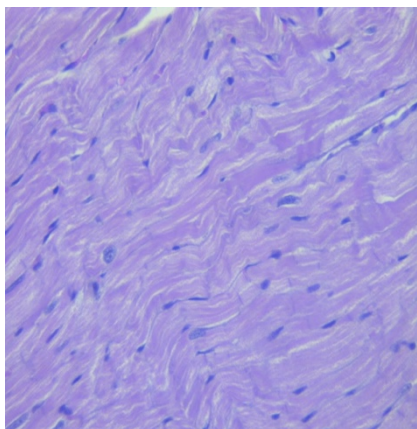


**ფოტო. 9.** ექსპერიმენტი. ჰიპერტენზიის მკურნალობა. თეთრი ვირთაგვა. გულის მარცხენა პარკუჭის წინა კედელი. ჰემატოქსილინი და ეოზინი. Leika 1000 Led. foto MC170HD, x 0.65

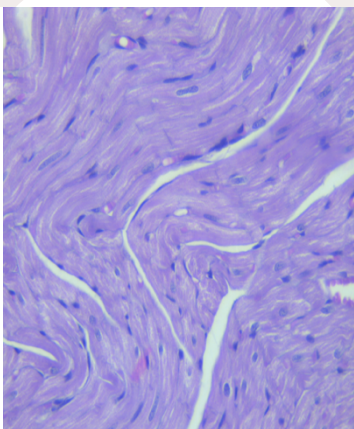


**ფოტო. 10.** ექსპერიმენტი. ჰიპერტენზიის მკურნალობა. თეთრი ვირთაგვა. გულის მარცხენა პარკუჭის წინა კედელი. ჰემატოქსილინი და ეოზინი. Leika 1000 Led. foto MC170HD, x 0.65

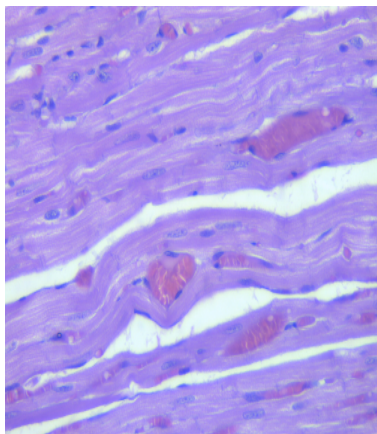
გ) საკუბიტრილ/ვალსარტანით პრევენციის შემთხვევაში, კონტროლთან და ჰიპერტენზიის ჯგუფთან შედარებით, უპირატესად ვლინდებოდა განივბოლიანობის შენარჩუნება (ფოტო 11), ფოკალურად კარდიომიოციტების ბოჭკოვანი სტრუქტურის არქიტექტონიკის დაკარგვა და ტალღისებური სტრუქტურა (ფოტო 12); ამასთან ერთად, აღინიშნებოდა მიოკარდიუმის ჰიპერტროფია, ზოგიერთ შემთხვევაში ვენური და კაპილარული ქსელის ზომიერი სისხლსაგვსეობა (ფოტო 13), სტაზი, ფოკალურად სანათურების დილატაცია და სისხლჩაქცევები (ფოტო 14), არტერიების კედლის მსუბუქი ფიბროზით.



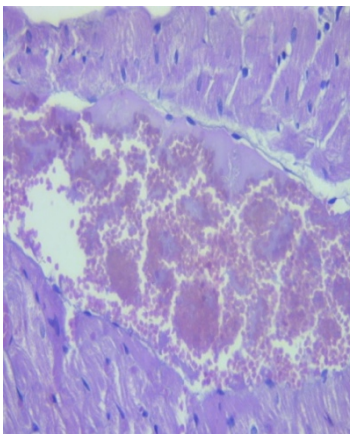
**ფოტო. 11.** ექსპერიმენტი. პრევენცია. თეთრი ვირთაგვა. გულის მარცხენა პარკუჭის წინა კედელი. ჰემატოქსილინი და ეოზინი. Leika 1000 Led. foto MC170HD, x 0.65



**ფოტო. 12.** ექსპერიმენტი. პრევენცია. თეთრი ვირთაგვა. გულის მარცხენა პარკუჭის წინა კედელი. ჰემატოქსილინი და ეოზინი. Leika 1000 Led. foto MC170HD, x 0.65



**ფოტო. 13.** ექსპერიმენტი. პრევენცია. თეთრი ვირთაგვა. გულის მარცხენა პარკუჭის წინა კედელი. ჰემატოქსილინი და ეოზინი. Leika 1000 Led. foto MC170HD, x 0.65



**ფოტო. 14.** ექსპერიმენტი. პრევენცია. თეთრი ვირთაგვა. გულის მარცხენა პარკუჭის წინა კედელი. ჰემატოქსილინი და ეოზინი. Leika 1000 Led. foto MC170HD, x 0.65



მიღებულ შედეგებზე დაყრდნობით შეგვიძლია ვიმსჯელოთ არტერიული ჰიპერტენზიის დამაზიანებელ გავლენაზე და გულის მორფოლოგიურ და მორფომეტრულ ცვლილებებზე. არსებობს მრავალი მტკიცებულება, რომელიც ადასტურებს ჰიპერტენზიასა და დიასტოლურ დისტენციას შორის კავშირს [9]. არაერთი კვლევით [10, 11] გამოვლინდა მარცხენა პარკუჭის ზომის და მორფოლოგიის კორელაცია არტერიული წნევის მაჩვენებლებთან. რამდენიმე კვლევით ნაჩვენებია იქნა არა მხოლოდ მასის და სისქის ცვლილება [12, 13], არამედ გეომეტრიული ცვლილებები მარცხენა პარკუჭში [14], რომლის მასის მნიშვნელოვანი შემცირება ანტიჰიპერტენზიულ მკურნალობასთან არის დაკავშირებული [15].

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევით მიღებული შედეგები, გარკვეულწილად თანხვედრაშია სხვა მკვლევარების მიერ მიღებულ შედეგებთან [16, 17]. კერძოდ, ჰიპერტენზიის პირობებში პარკუჭის წინა კედელში გამოვლინდა კარდიომიოციტების ჰიპერტროფია, პერივასკულური სივრცის ფიბროზი; მწვავე დისცირკულაცია ვენური და კაპილარული ქსელის სისხლსაგვსობით, არტერიების დიდი ნაწილი დილატირებული იყო ხოლო ენდოთელიუმში დაზიანებული. მკურნალობის შემდგომ პერიოდში მიოკარდიუმის მიკროსკოპიის შედეგად გამოვლინდა მისი განივბოლიანობის შენარჩუნება, თუმცა ზოგიერთ უბანში ბოჭკოვანი სტრუქტურების არქიტექტონიკა დაირღვა; საკუბიტრილ/ვალსარტანით პრევენციული მკურნალობის შემთხვევაში (დოკასა და საკუბიტრილ/ვალსარტანის კომბინაციის ერთდროული შეყვანა), კონტროლთან და ჰიპერტენზიის ჯგუფთან შედარებით, განივბოლიანობა უპირატესად შენარჩუნდა, ფოკალურად კარდიომიოციტების ბოჭკოვანი სტრუქტურის არქიტექტონიკის დაკარგვის ფონზე; ასევე გამოვლინდა მიოკარდიუმის მსუბუქი ჰიპერტროფია და არტერიების კედლის მსუბუქი ფიბროზი.

### დასკვნა.

ჩატარებული კვლევით დადგენილ იქნა, რომ არტერიული ჰიპერტენზიის დროს საკუბიტრილ-ვალსარტანის კომბინაციის თეთრ ვირთაგვებში პრევენციული და სამკურნალო მიზნით გამოყენება, განსაკუთრებით ცხოველთა პრევენციულ ჯგუფში, ჰიპერტენზირებულ ვირთაგვებთან შედარებით, ხასიათდება მიოკარდიუმის ჰისტოსტრუქტურული დაბალანსებული მდგომარეობით, რის საფუძველზეც შეიძლება დავასკვნათ, რომ საკუბიტრილ-ვალსარტანის კომბინაცია არტერიული ჰიპერტენზიის დროს ხელს უშლის მიოკარდიუმში არტერიული ჰიპერტენზიისთვის დამახასიათებელი რემოდელირების პროცესის განვითარებას და ამ პროცესთან დაკავშირებულ მორფოლოგიურ ცვლილებებსა და ფიბროზის განვითარებას.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Wermelt JA, Schunkert H. Management der arteriellen Hypertonie [Management of arterial hypertension]. Herz. 2017 Aug;42(5):515-526. German. doi: 10.1007/s00059-017-4574-1. PMID: 28555286.
2. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939. Epub 2015 Nov 9. Erratum in: N Engl J Med. 2017 Dec 21;377(25):2506. PMID: 26551272; PMCID: PMC4689591.
3. Tomek J, Bub G. Hypertension-induced remodelling: on the interactions of cardiac risk factors. J Physiol. 2017 Jun 15;595(12):4027-4036. doi: 10.1113/JP273043. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28217927; PMCID: PMC5471416.
4. Porter KE, Turner NA. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. Pharmacol Ther. 2009 Aug;123(2):255-78. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.05.002. Epub 2009 May 19. PMID: 19460403.
5. Brown RD, Jones GM, Laird RE, Hudson P, Long CS. Cytokines regulate matrix metalloproteinases and migration in cardiac fibroblasts. Biochem Biophys Res Commun. 2007 Oct 12;362(1):200-205. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.08.003. Epub 2007 Aug 9. PMID: 17706606; PMCID: PMC2017114.
6. Cheng TH, Leung YM, Cheung CW, Chen CH, Chen YL, Wong KL. Propofol depresses angiotensin II-induced cell proliferation in rat cardiac fibroblasts. Anesthesiology. 2010 Jan;112(1):108-18. doi: 10.1097/01.anes.0000365960.74268.21. PMID: 20032702.

7. Abe H, Takeda N, Isagawa T, Semba H, et al. Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M. *Nat Commun*. 2019 Jun 27;10(1):2824. doi: 10.1038/s41467-019-10859-w. PMID: 31249305; PMCID: PMC6597788.
8. Wang Y, Thatcher SE, Cassis LA. Measuring Blood Pressure Using a Noninvasive Tail Cuff Method in Mice. *Methods Mol Biol*. 2017;1614:69-73. doi: 10.1007/978-1-4939-7030-8\_6. PMID: 28500596.
9. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: The strong heart study. *Circulation*. 2002;105:1928–1933.
10. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 2;73(12):1463–1482. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.076. PMID: 30922478.
11. Santos M, Shah AM. Alterations in cardiac structure and function in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014 May;16(5):428. doi: 10.1007/s11906-014-0428-x. PMID: 24639061; PMCID: PMC4051201.
12. Yang Y, Wang Y, Gao PJ. Osteopontin associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2020 May;34(5):388-396. doi: 10.1038/s41371-019-0246-3. Epub 2019 Sep 2. PMID: 31477824.
13. Le TT, Lim V, Ibrahim R, et al. The remodelling index risk stratifies patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 May 10;22(6):670-679. doi: 10.1093/ehjci/jeaa040. PMID: 32255186; PMCID: PMC8110315.
14. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension*. 2004;43:731–738.
15. Effects of perindopril-indapamide on left ventricular diastolic function and mass in patients with type 2 diabetes: The advance echocardiography substudy. *J Hypertens*. 2011;29:1439–1447.
16. Lafuse WP, Wozniak DJ, Rajaram MVS. Role of Cardiac Macrophages on Cardiac Inflammation, Fibrosis and Tissue Repair. *Cells*. 2020 Dec 31;10(1):51. doi: 10.3390/cells10010051. PMID: 33396359; PMCID: PMC7824389.
17. Mondaca-Ruff D, Araos P, Yañez CE, Novoa UF, Mora IG, Ocaranza MP, Jalil JE. Hydrochlorothiazide Reduces Cardiac Hypertrophy, Fibrosis and Rho-Kinase Activation in DOCA-Salt Induced Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021 Nov;26(6):724-735. doi: 10.1177/10742484211053109. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34623176.

დავით გოლოშვილი<sup>1</sup>, მათა ოკუჯავა<sup>1</sup>, გია ბურჯანაძე<sup>2</sup>, მარინა ფაილოძე<sup>3</sup>,  
ირმა ჯიქია<sup>4</sup>, თამარ კეზელი<sup>5</sup>, ნიკოლოზ გონვაძე<sup>1</sup>

**საკუბიტრილ/ვალსარტანის კომბინაციის გავლენა გულის ჰისტომორფოლოგიურ და  
მორფომეტრულ ცვლილებებზე**

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტი;  
<sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბიოქიმიის დეპარტამენტი; <sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო  
სამედიცინო უნივერსიტეტი, ადამიანის ნორმალური ანატომიის დეპარტამენტი; <sup>4</sup>ი. ჯავახიშვილის  
სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, პათოლოგიური ანატომიისა და სასამართლო  
მედიცინის დეპარტამენტი; <sup>5</sup>ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი,  
ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტი

### რეზიუმე

არტერიული ჰიპერტენზია ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული დაავადებაა მსოფლიოს მასშტაბით, რომელიც კვლავ რჩება კარდიოვასკულური დაავადებების გართულების ძირითად რისკფაქტორად. ვინაიდან, არტერიული ჰიპერტენზია მრავალ ორგანოს და ორგანოთა სისტემას აზიანებს, მნიშვნელოვანია მისი განვითარების ადრეულ ეტაპზე მკურნალობის დაწყება და გულის რემოდელირების პროგრესირების თავიდან აცილება.

კვლევა ჩატარდა „ვისტარის“ ჯიშის 40 მამრ ვირთაგვამზე, წონით 250,0-300,0გ. ცხოველები რანდომულად დაიყო შემდეგ ჯგუფებად: I ჯგუფი – საკონტროლო (n=10); II ჯგუფი –

ექსპერიმენტული, DOCA (დებოქსიკორტიკოსტერონ აცეტატი) მარილოვან ხსნარებთან ერთად ( $n=10$ ). ამ ჯგუფში არტერიული ჰიპერტენზიის მოდელირებისთვის 28 დღის განმავლობაში ინტრაპერიტონეული ინიექციით შეგვყავდა 25 მგ/კგ DOCA და სასმელად მიეწოდებოდა მხოლოდ მარილოვანი ხსნარი (1% NaCl და 0.2% KCl), ( $n=10$ ); III ჯგუფი – ნამკურნალევი ჯგუფი, რომლებშიც არტერიული ჰიპერტენზიის ჩამოყალიბების შემდეგ ინტრაპერიტონეული ინიექციით შეგვყავდა 30მგ/კგ საკუბიტრილ-ვალსარტანის კომბინაცია 2 კვირის განმავლობაში, ( $n=10$ ); IV – პრევენციული ჯგუფი იღებდა ინტრაპერიტონეულად 25 მგ/კგ DOCA + სასმელ წყალში 1% NaCl და 0.2% KCl + 30 მგ/კგ და საკუბიტრილ-ვალსარტანის კომბინაცია 2 კვირის განმავლობაში, ( $n=10$ );

კვლევის შედეგად საკონტროლო ჯგუფში ფოკალური ზომიერი სისხლსავესება და კარდიომიოციტების განივი განლაგება გამოვლინდა, ხოლო ჰიპერტენზიის პირობებში პარკუჭის წინა კედელში კონტროლთან შედარებით განვითარდა კარდიომიოციტების ჰიპერტროფია და პერიფასკულური სივრცის ფიბროზი; მკურნალობის შემდგომ პერიოდში ადგილი ჰქონდა განივბოლიანობის შენარჩუნებას, ალაგ-ალაგ ბოჭკოვანი სტრუქტურების არქიტექტონიკის დაკარგვით და ტალღისებური სტრუქტურით. არტერიული ჰიპერტენზიის პრევენციის მიზნით დაავადების მოდელირებასთან ერთად საკუბიტრილ-ვალსარტანით მკურნალობის შემთხვევაში, უპირატესად გამოვლინდა განივბოლიანობის შენარჩუნება.

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე საკუბიტრილ-ვალსარტანის კომბინაცია, მისი პრევენციული გამოყენებისას არტერიული ჰიპერტენზიის ფორმირების პროცესში, თრგუნავს გულის რემოდელირების განვითარებას.