

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ КОМБИНАЦИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ У КРЫС И КРОЛИКОВ

Шафрановская Е.В., Шилов В.В., Жебракова И.В., Новик И.Д., Алексеенко О.В.

Институт биоорганической химии, Минск

Наиболее широко используемыми средствами коррекции липидного обмена в настоящее время являются статины- ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы[1]. Статины обладают противотромботическим действием, снижая уровень ингибитора активатора плазминогена, фибриногена и вязкость крови, восстанавливают барьерную функцию эндотелия и увеличивают выработку оксида азота, что способствует вазодилатации[2]. Однако они не лишены побочных эффектов. К наиболее важным побочным эффектам статинов относят повышение печёночных ферментов, реже - гепатит, миопатию и миозит, крайне редко - рабдомиолиз. Статины абсолютно противопоказаны при активных заболеваниях печени (при стойком повышении печёночных ферментов), у беременных и при кормлении грудным молоком. С особой осторожностью следует применять статины у пациентов с заболеванием печени в анамнезе или часто принимающих алкоголь. Поэтому, помимо статинов используются и другие агенты: фибраты, ниацин и его производные, ингибиторы всасывания холестерина секвестранты жёлчных кислот. Ведется поиск и других гиполипидемических средств и их комбинаций с известными лекарствами.

Целью настоящего исследования являлось оценка эффективности розувастатина и веществ А и В, имеющих иной механизм действия на модели гиперлипидемии у крыс линии Вистар и новозеландских кроликов. Использовали жирохолестериную диету: 1% холестерина +10 гр свиного жира для крысы 1% холестерина для кроликов в течение 30 суток. В экспериментах на крысах проводили сравнение эффективности: 1) розувастатин –6 мг/кг; 2) вещество А –6 мг/кг; 3) вещество В –6 мг/кг; 4) розувастатин –3 мг/кг + вещество А –3 мг/кг 5) розувастатин –3 мг/кг + вещество А –3 мг/кг + вещество В –3 мг/кг 6) контроль. В опытах на кроликах сравнивали: 7) розувастатин – 0,9 мг/кг; 8) вещество А – 0,9 мг/кг; 9) вещество В – 0,9 мг/кг; 10) розувастатин – 0,45 мг/кг + вещество А –0,45 мг/кг 11) розувастатин – 0,45 мг/кг + вещество А –0,45 мг/кг + вещество В –0,45 мг/кг; 12) контроль. Субстанции вводили животным перорально ежедневно однократно в течение 30 суток. После этого забирали кровь и оценивали в сыворотке показатели липидного профиля (общий ХС, ЛВП-ХС, ЛНП-ХС и ТГ) и активность аспартат-аминотрансферазы (АСТ), аланин-аминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и креатинфосфокиназы (КФК, фракция КК-МВ) определяли с использованием наборов «P.Z.Сорма» (Польша) на биохимическом анализаторе "Hitachi 902" (Швейцария).

В конечной точке наблюдений в контрольных группах крыс и кроликов отмечался достоверный прирост массы тела, в то время как в опытных группах 1, 2, 3, 7, 8, и 9 этого не наблюдалось. Достоверное снижение веса относительно контроля показано в группах 5 и 11, где в лечении животных использовалась композиция из 3-х веществ.

Изучение липидного спектра крови кроликов показало, что лечение в группах 8 и 11 исследуемыми препаратами привело к более чем 2-х кратному снижению концентрации холестерина, снижению уровня липопротеинов низкой плотности в 2,5 раза и незначительным и недостоверным изменениям триглицеридов и липопротеинов высокой плотности. Причем в 11 группе содержание холестерина и липопротеинов низкой плотности оказалось ниже, чем в группе 8. У крыс нормализация липидных показателей относительно диеты значительно проявилась у группы 5. Сравнение показателей липидного статуса крыс и кроликов показало, что количественно изменения параметров преобладают у кроликов. Так, содержание холестерина у этих животных изменяется от $27,2 \pm 2,9$ в условиях диеты и до $6,33 \pm 2,15$ при лечении композицией в группе 11. У крыс

эти изменения незначительны – от $1,98 \pm 0,11$ (диета) и до $1,63 \pm 0,08$ при лечении композицией в группе 5. Такие же количественные различия присутствуют и в значениях содержания липопротеинов низкой плотности. Известно, что наибольшей биологической активностью холестерин обладает у крысы и свиньи и меньшей — кролика. Липолитическая активность стенки аорты также определяется видом животного: наиболее высокая она у крыс.

Анализ результатов активности ферментов крови крыс и кроликов, содержащихся на атерогенной диете и одновременном лечении показал статистически значимое снижение в активности щелочной фосфатазы в группах 2, 4, 5, 8, 10 и 11, но отсутствие изменений в активностях аспартат-аминотрансферазы, аланин-аминотрансферазы и креатинфосфокиназы во всех исследуемых группах кроме групп где проводилось лечение статином. В этих случаях увеличивались значения активностей печеночных ферментов. Различий между крысами и кроликами в проявлении действия лекарственных препаратов на активности ферментов не было обнаружено.

Таким образом, на разных видах животных показано позитивное влияние гиполипидемической лекарственной композиции, состоящей из 3-х компонентов. Композиция показала лучшие результаты в сравнении с моно- и дитерапией гиперлипидемии. Наиболее эффективно были снижены концентрации холестерина и липопротеинов низкой плотности, не проявлялись негативные проявления под воздействием розувастатина на ферментативную активность, и кроме того, было показано устойчивое снижение веса при лечении на фоне непрекращающейся экспериментальной гиперлипидемии.

Литература

1. Топчий Н.В., Топорков А.С. Новые доступные средства в ликвидации нарушений липидного обмена. / Русский медицинский журнал. 2011.-N 18.-С.1140-1144.
2. Аронов Д.М. Плеотропные эффекты статинов// Рус.мед.журн. - 2001. - № 13/14.- С.578-582

COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICIENCY OF HYPOLIPIDEMIC AGENTS AND THEIR COMBINATIONS AT THE EXPERIMENTAL LIPIDEMIA FOR RATS AND RABBIT

Shafranovskaja E., Shylau V., Zhebrakova I., Novik I., Alexeenko O.
Institute of Bioorganic chemistry of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk

The experiments were performed on Wistar rats and new Zealand rabbits exposed experimental hyperlipidemia. The treatment was performed various substances and their combinations within 30 days. The test showed that the highest efficiency in the treatment of hyperlipidemia was given by the composition of the 3 drugs as in rat models, so the models of rabbits