

УДК: 616.153.915–056.5-085

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИТОФЛАВИНА И КАРДИОКСИПИНА НА МОДЕЛИ АЛИМЕНТАРНОГО НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Водопьянова О.А.¹, Липатова Н.А.², Кустикова И.Н.¹, Моисеева И.Я.¹

¹ ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия (440026, г. Пенза, ул. Красная, 40), e-mail: cnit@pnzgu.ru

² ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия (430025 г.Саранск, ул.Ульянова, 26), e-mail: : dep-mail@adm.mrsu.ru

Изучено влияние препаратов с антиоксидантной активностью цитофлавина и кардиоксипина на показатели липидного спектра плазмы крови белых нелинейных крыс в условиях экспериментального нарушения липидного обмена. Экспериментальное нарушение липидного обмена моделировали при помощи экзогенного холестерина в дозе 40мг/кг и витамина D2. Животные были разделены на 4 группы: интактные, экспериментальное нарушение липидного обмена (контроль), экспериментальное нарушение липидного обмена и коррекция с помощью цитофлавина, экспериментальное нарушение липидного обмена и коррекция с помощью кардиоксипина. Препараты вводили в течение 10 дней. Выявлено корректирующее действие препаратов на некоторые показатели липидного профиля на фоне экспериментального нарушения липидного обмена. Цитофлавин удерживал уровень липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови на уровне интактной группы животных. Кардиоксипин в большей степени предупреждал развитие гипертриглицеридемии.

Ключевые слова: кардиоксипин, цитофлавин, липидный спектр, крысы.

COMPARATIVE STUDY OF LIPID-LOWERING EFFECT OF CYTOFLAVIN AND CARDIOXIPIN ON SAMPLE ALIMENTARY LIPID METABOLISM DISORDERS.

Vodop'janova O.A.¹, Lipatova N.A.², Kustikova I.N.¹, Moiseeva I.Ya.¹

¹ Penza State University, Penza, Russia (440026, Penza, Krasnaya st., 40), e-mail: cnit@pnzgu.ru

² Mordovia State University n.a. N.P.Ogarev, Saransk, Russia (430025, Saransk, Ul'janova st., 26) e-mail: : dep-mail@adm.mrsu.ru

We have studied the influence of drugs with antioxidant activity cytoflavin and cardioxipin on the lipid profile of blood plasma of white rats in experimental lipid metabolism disorders has been conducted. . Experimental lipid metabolism disorders was modeled during ten days by exogenous cholesterol in a dose of 40 mg per kg and vitamin D2. The animals were divided into the following four groups: intact, experimental lipid metabolism disorders (controlled), experimental lipid metabolism disorders with cytoflavin correction, and experimental lipid metabolism disorders with cardioxipin correction. Drugs were administered for ten days. It identified corrective effect of drugs on some parameters of lipid profile in experimental lipid metabolism disorders. Cytoflavin keep serum level of high-density lipoproteins at the level of the intact group. Cardioxipin to prevent hypertriglyceridemia to a greater extent than cytoflavin.

Key words: cardioxipin, cytoflavin, lipid profile, rats.

Введение

На сегодняшний день известно, что в механизме развития атеросклероза большое значение имеют воспалительные явления (запускающий механизм), при которых выделяют ряд

последовательных этапов: дисфункцию эндотелия, адгезию и диапедез моноцитов, формирование пенистых клеток, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [1]. Большой интерес представляет концепция о повреждении эндотелия как фактора, приводящего к дисфункции эндотелия и способствующего формированию атеросклеротического повреждения сосудов [2]. В возникновении дисфункции эндотелия большое значение придается процессам перекисного окисления липидов (ПОЛ), играющего роль в том числе в накоплении модифицированных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [5]. Ключевым моментом в развитии атеросклероза рассматривается окислительная модификация ЛПНП [7].

Углубление представлений о патогенезе атеросклеротического поражения сосудов, в том числе признание роли ПОЛ в этом процессе, создало основу для включения в терапию заболеваний, вызванных атеросклерозом, препаратов с антиоксидантной активностью [6].

В нашем исследовании в качестве препаратов с антиоксидантной, метаболической и цитопротекторной активностью использовались отечественные препараты кардиоксипин (30 мг метилэтилпиридинола в 1 мл раствора, ОАО «Биосинтез», Пенза) и цитофлавин (в 1 мл раствора: кислоты янтарной 100 мг, никотинамида 10 мг, рибоксина 20 мг, рибофлавина мононуклеотида 2 мг, ООО «НТФФ "ПОЛИСАН", Санкт-Петербург). Учитывая то, что метилэтилпиридинол и цитофлавин обладают антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывающими положительный эффект на процессы энергообразования в клетке [8], мы предположили, что данные препараты способны повлиять на ориентировочно-исследовательские поведенческие реакции крыс в тесте «Открытое поле» на фоне экспериментального нарушения липидного обмена.

Цель работы: Экспериментальное исследование гипополипдемического действия цитофлавина и кардиоксипина на модели алиментарного нарушения липидного обмена.

Материалы и методы исследования.

Исследование проведено на белых нелинейных крысах обоего пола, массой тела 180-350 г, содержащихся в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (ETSN 123, Страсбург, 18 марта 1986 г.) и были одобрены локальным этическим комитетом.

Гиперхолестеринемию моделировали в течение 10 дней путем ежедневного перорального введения масляной суспензии холестерина на растительном масле из расчета 40 мг на 1 кг массы тела животного. С целью усиления пероксидного стресса животным вводили витамин Д₂ перорально в дозе 25 000 ЕД на 1 кг массы.

Подопытные животные были разделены нами на 4 группы.

Животные в 1-й группе (N=14) на протяжении всего эксперимента находились на рационе вивария и явились интактными.

Животным 2-й (контрольной) группы (N=10) моделировали гиперхолестеринемию с помощью экзогенного холестерина и эргокальциферола и с 11-го дня эксперимента в качестве «плацебо» внутривентриально вводили физраствор в объеме, эквивалентном объему вводимых исследуемых препаратов.

Животным 3-й группы (N=10) на фоне экспериментального нарушения липидного обмена проводилась коррекция нарушений при помощи кардиоксипина, который вводили с 11-го дня эксперимента в дозе 52,5 мг/кг внутривентриально в течение 10 дней.

Животным 4-й группы (N=10) на фоне экспериментального нарушения липидного обмена с 11-го по 20-й день эксперимента вводили цитофлавин в объеме 1,75 мл/кг (175 мг/кг по янтарной кислоте) внутривентриально в течение 10 дней. Дозы были рассчитаны, исходя из максимальных разовых доз изучаемых препаратов для человека, с учетом коэффициента межвидового переноса доз.

После окончания эксперимента животных наркотизировали, получали кровь из декапитационной раны, центрифугировали при 2000 об/мин 15 минут, отбирали плазму и замораживали до исследования. Биохимическое исследование плазмы крови, включающее определение общего холестерина, липидного спектра с помощью наборов реактивов «Ольвекс Диагностика» и «Лахема».

Статистическую обработку результатов экспериментального исследования проводили с помощью пакета статистических программ: русифицированная версия программы STATISTICA 6.0 (StatSoft – Russia, 1999), BIOSSTAT (S.A.Glantz, McGrawHill, перевод на русский язык – «Практика, 1998). Определялись основные статистические характеристики: среднее, стандартное квадратическое отклонение. Достоверность различий рассчитана с помощью Т-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

. Как показали результаты нашего исследования, на фоне моделирования экспериментального нарушения липидного обмена произошло статистически значимое ($P < 0,05$) повышение уровня некоторых показателей липидного спектра крови во 2-й (контроль), 3-й (кардиоксипин) и 4-й (цитофлавин) группах. Уровень общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови лабораторных животных в показан в таблицах 1-2.

Таблица 1. Уровень общего холестерина у крыс на фоне коррекции цитофлавином и кардиоксипином..

Показатели	Группы			
	Интактные	Контроль (физраствор 0,4 мл внутривентрикулярно)	Кардиоскипин	Цитофлавин
Общий холестерин (ммоль/л)	5,45±0,60	9,02±2,02 Ри<0,05 Рк>0,05	9,25±1,56 Ри<0,05 Рк>0,05	8,46±0,89 Ри<0,05 Рк>0,05 Рп>0,05

Примечание: Ри – статистическая значимость, рассчитанная к интактным крысам; Рк – статистическая значимость, рассчитанная к контролю, Рп – статистическая значимость, рассчитанная между препаратами.

Таблица 2. Уровень триглицеридов у крыс на фоне коррекции цитофлавином и кардиоскипином..

Показатели	Группы			
	Интактные	Контроль (физраствор 0,4 мл внутривентрикулярно)	Кардиоскипин	Цитофлавин
Триглицериды	0,33±0,08	0,54±0,08 Ри<0,05	0,28±0,04 Ри>0,05 Рк<0,05	0,40±0,07 Ри>0,05 Рк>0,05 Рп>0,05

Примечание: Ри – статистическая значимость, рассчитанная к интактным крысам; Рк – статистическая значимость, рассчитанная к контролю, Рп – статистическая значимость, рассчитанная между препаратами.

Статистически значимого различия в уровне холестерина между опытными группами зафиксировано не было ($P>0,05$), по сравнению с интактной группой содержание холестерина у животных с экспериментальным нарушением липидного обмена статистически значимо возросло ($P_i>0,05$).

Уровень триглицеридов статистически значимо возрастал в группе контроля ($P_i<0,05$), в то время как у животных, получавших коррекцию цитофлавином и кардиоскипином, статистически значимых отличий от интактной группы выявлено не было ($P_i>0,05$). При этом кардиоскипин предупреждал развитие гипертриглицеридемии в большей степени, чем цитофлавин, со статистически значимым отличием от группы контроля ($P_k<0,05$)

По данным литературы, наиболее атерогенными из липопротеидов сыворотки крови являются ЛПНП (бета-липопротеиды) [2,3,7]. В последнее время, говоря о механизмах атерогенеза, многие авторы придают большое значение перекисной модификации ЛПНП — липидно-белковых комплексов, обеспечивающих транспорт холестерина в эндотелиальные клетки. У модифицированных ЛПНП замедляется катаболизм, что становится причиной развития дислипидемии. В связи с этим, в нашем исследовании особый интерес представляло определение содержания холестерина бета-липопротеидов в сыворотке крови лабораторных животных. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Уровень ЛПНП у крыс на фоне коррекции цитофлавином и кардиоксипином..

Показатели	Группы			
	Интактные	Контроль (физраствор 0,4 мл внутрибрюшинно)	Кардиоксипин 52,5мг/кг	Цитофлавин 0,4 мл внутрибрюшинно
ЛПНП, г/л	1,53±0,14	2,22±0,09 Р _и <0,05	2,11±0,03 Р _и <0,05 Р _к >0,05	2,09±0,18 Р _и <0,05 Р _к >0,05 Р _п >0,05

Примечание: Р_и – статистическая значимость, рассчитанная к интактным крысам; Р_к – статистическая значимость, рассчитанная к контролю, Р_п – статистическая значимость, рассчитанная между препаратами.

Во всех опытных группах лабораторных животных наблюдалось статистически значимое (P<0,05) по сравнению с интактной группой повышение уровня ЛПНП. Статистически значимых различий между группами с экспериментальным нарушением липидного обмена выявлено не было (P>0,05).

В удалении холестерина из пораженной интимы участвуют альфа-липопротеиды, или липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), обеспечивающие так называемый обратный транспорт холестерина. Доказана четкая обратная зависимость между концентрацией холестерина ЛПВП и риском ИБС. В экспериментах показано, что ЛПВП способны удалять холестерин из ксантомных клеток. В нашем исследовании одной из задач было определение уровня альфа-липопротеидов. Полученные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4. Уровень альфа-липопротеидов у крыс на фоне коррекции цитофлавином и кардиоксипином..

Показатели	Группы			
	Интактные	Контроль (физраствор 0,4 мл внутрибрюшинно)	Кардиоксипин 52,5мг/кг	Цитофлавин 0,4 мл внутрибрюшинно
ЛПВП ммоль/л	1,17 ± 0,11	0,42±0,03 Р _и <0,05	0,67±0,07 Р _и <0,05 Р _к <0,05	0,82±0,32 Р _и >0,05 Р _к <0,05 Р _п >0,05

Примечание: Р_и – статистическая значимость, рассчитанная к интактным крысам; Р_к – статистическая значимость, рассчитанная к контролю, Р_п – статистическая значимость, рассчитанная между препаратами.

Во 2-й и 3-й группах наблюдалось статистически значимое (P<0,05) снижение альфа-липопротеидов по сравнению с интактными животными, но в группе животных, получавших кардиоксипин, это снижение было менее выраженным: уровень ЛПВП в 3-й группе достоверно выше такового в группе контроля. В 4-й группе на фоне цитофлавина наблюдалось статистически значимое (P<0,05) повышение уровня ЛПВП по сравнению с группой контроля, в то время как статистически значимых различий между группой интактных животных и группой крыс, получивших цитофлавин, выявлено не было (P>0,05).

Выводы.

1. Цитофлавин и кардиоксипин в изучаемых дозах оказывали корригирующее влияние на некоторые показатели липидного спектра при экспериментальном нарушении липидного обмена у крыс.
2. Цитофлавин, в отличие от кардиоксипина, удерживал уровень ЛПВП на уровне интактных животных.
3. Кардиоксипин в большей степени предупреждал развитие гипертриглицеридемии.

Список литературы

1. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ф.Т.Агеев // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т.4, №1 (17). – С. 22-23.

2. Баркаган З. С., Костюченко Г. И., Котовщикова Е. Ф. Эндотелиоз и воспалительная концепция атеротромбоза – критерии диагностики и проблемы терапии // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2004. – № 4. – С. 3–11.
3. Вопросы атерогенеза / Ю.П. Никитин, Л.Е. Панин, М.И. Воевода и др. — Новосибирск, 2005. — 372 с.
4. Ланкин В.З. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2004. - №7.С.72-81
5. Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. — 2000. — № 7. — С. 48-62.
6. Моругова Т.В. Влияние лекарственных средств на свободнорадикальное окисление / Т.В. Моругова, Д.Н. Лазарева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. - №1. – С. 71-75.
7. Сафронов И.Д. Роль жирорастворимых антиоксидантов в патогенезе атеросклероза // Бюллетень СО РАМН. — 2006. — № 2 (120). — С. 43-46.
8. Романцов, М.Г. Экспериментальное изучение препаратов на основе янтарной кислоты – потенциальное применение в клинике / М. Г. Романцов. - СПб., 2001. – С. 21-24.

Сведения о рецензентах

1. Сипров Александр Владимирович - профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», д.м.н. 430025, Россия, г.Саранск, Ульянова ул., д.26. Телефон (8432) 351310 Факс (8432) 368413
2. Микуляк Надежда Ивановна - Зав. кафедрой «Физиология человека» ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», д.м.н., профессор. 440026, Россия, г. Пенза, Красная ул., д. 40, Телефон (8412) 368413 Факс (8412) 368411