

И.М. Белай
В.В. Дунаев
В.С. Тишкин

Запорожский
 государственный
 медицинский университет

ИССЛЕДОВАНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ И АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ ПИКАМИЛОНА И КАРНИТИНА ХЛОРИДА

Ключевые слова:

гиперлипидемия, пикамилон, карнитина хлорид, гиполипидемические и антиоксидантные эффекты.

Резюме. В модельных опытах с гиперлипидемией у крыс линии Вистар изучены гиполипидемические и антиоксидантные свойства пикамилона (никотиноилгамма-аминобутировая кислота), карнитина хлорида, применяемых отдельно и сочетанно, по сравнению с эффектом антиатеросклеротического средства никотиновой кислоты и антиоксиданта а-токоферола. Установлено, что пикамилон наряду с умеренно выраженными гипохолестеринемическими свойствами обладает антиоксидантным действием, не уступающим таковому а-токоферола. Карнитина хлорид оказывает гипохолестеринемический эффект, незначительно уступающий таковому никотиновой кислоты. Изученные препараты, кроме никотиновой кислоты, практически в равной мере препятствуют липоидозу (холестеринозу) аорты. Этот эффект усиливается при совместном применении никотиноилгамма-аминобутировой кислоты и карнитина хлорида.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем здравоохранения является профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний, в происхождении которых ведущую роль играет атеросклероз (Видимски И. и соавт., 1986; Климов А.Н., 1987).

В изучении этиопатогенеза атеросклероза (Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1984; Климов А.Н., Нагорнев В.А., 1985) достигнуты значительные успехи, однако еще не существует общепризнанной теории атерогенеза. В последние годы активно разрабатывается перекисная теория атеросклероза, основанная на том, что основным атерогенным фактором является дефицит антиоксидантной системы, обуславливающий усиление процессов аутоокисления липидов и биополимеров с образованием токсичных продуктов (свободные радикалы, эпоксиды, перекиси) (Воскресенский О.Н., 1981; Воскресенский О.Н., Туманов В.А., 1982), повреждающих мембраны сосудов.

Применяемые в настоящее время средства и методы лечения атеросклероза далеки от совершенства. Опыт практического применения противосклеротических средств свидетельствует, что большинство из них не соответствуют современным критериям эффективности и безопасности. Перспективными для создания высокоэффективных и безопасных антиатеросклеротических препаратов являются природные соединения и их синтетические аналоги.

Представляют интерес новые препараты на основе природных соединений. В частности, в настоящее время находит широкое применение как вазоактивное средство новый препарат пикамилон, содержащий в следовых количествах никотиновую и гамма-аминобутировую кислоты (НГАБК). Известно, что эти вещества оказывают влияние на липидный обмен. Препарат карнитина хлорид на основе витаминopodobного соединения способствует

ет утилизации липидов. Кроме того, имеются экспериментальные данные об антиоксидантных свойствах как НГАБК, так и карнитина хлорида. Изучение влияния этих препаратов на развитие атеросклероза и перекисное окисление липидов (ПОЛ) необходимо, поскольку они рекомендуются для лечения при заболеваниях (ИБС и нарушения мозгового кровообращения), этиопатогенетически связанных с атеросклерозом и активацией ПОЛ.

Цель настоящего исследования - изучение гиполипидемических и антиоксидантных свойств НГАБК и карнитина хлорида.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 70 белых крысах линии Вистар обоего пола массой 260–280 г, которые были распределены на 7 групп: 1-я - интактные; 2-я (контрольная) - с экспериментальной гиперлипидемией (без лечения); 3-я - получавшие НГАБК (100 мг/кг); 4-я - карнитина хлорид (100 мг/кг); 5-я - НГАБК (50 мг/кг) и карнитина хлорид (100 мг/кг); 6-я - никотиновую кислоту (500 мг/кг); 7-я - а-токоферол (50 мг/кг). Для создания экспериментальной гиперлипидемии животным перорально вводили холестерин в дозе 40 мг/кг и эргокальциферол в дозе 350 000 ЕД/кг в подсолнечном масле в течение 5 сут (Jowsufzai S.Y.K., Siddigi M., 1976). Исследуемые препараты вводили перорально 1 раз в сутки в лечебно-профилактическом режиме, то есть параллельно с формированием патологии.

Через 12 ч с момента последнего введения атерогенных препаратов и исследуемых средств у животных под эфирным наркозом вскрывали брюшную полость, из подвздошной артерии забирали кровь и иссекали аорту. Изучали показатели, характеризующие антиатеросклеротическое действие препаратов, - содержание общего холестерина (по методу Илька) и триглицеридов (по методу Gottfried и Rosenberg) в сыворотке крови (Колб В.Г., Камыш-

ников В.С., 1982), содержание холестерина в стенках аорты (по цветной реакции Либермана-Бурхарда) (Прохорова М.И., 1982). Состояние антиоксидантной системы (АОС) организма и процессов ПОЛ оценивали по уровню малонового диальдегида (Андреева А.И. и соавт., 1998), диеновых конъюгатов (Коган В.С. и соавт., 1986) и активности глутатионредуктазы (Колб В.Г., Камышников В.С., 1982) в сыворотке крови. Результаты экспериментальных исследований обрабатывали методом вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У животных контрольной группы по сравнению с интактными регистрировали (табл. 1) значительное повышение уровня холестерина (на 77,4%) и триглицеридов (на 127,3%). При этом в стенках аорты выявляли значительно (на 82,5%) повышенное содержание холестерина - с $4 \pm 0,2$ до $7,3 \pm 0,2$ ммоль/г.

Таблица 1

Влияние пикамилаона, карнитина хлорида и никотиновой кислоты на липидный обмен в сыворотке крови

Условия опыта	Общий холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Холестерин в стенках аорты, ммоль/г
Интактные животные	$1,64 \pm 0,08$	$0,22 \pm 0,05$	$4 \pm 0,2$
Контрольная группа	$2,91 \pm 0,14^*$	$0,5 \pm 0,07^*$	$7,3 \pm 0,2^*$
НГАБК	$2,6 \pm 0,08^{**}$	$0,41 \pm 0,05$	$5,9 \pm 0,3^{**}$
Карнитина хлорид	$2,18 \pm 0,17$	$0,4 \pm 0,05$	$6,1 \pm 0,1^{**}$
НГАБК + карнитина хлорид	$2,12 \pm 0,15^{**}$	$0,27 \pm 0,06^{**}$	$5,2 \pm 0,2^{**}$
Никотиновая кислота	$1,86 \pm 0,08^{**}$	$0,2 \pm 0,03^{**}$	$6,3 \pm 0,5$
α -токоферол	$2,37 \pm 0,12^{**}$	$0,27 \pm 0,05^{**}$	$5,5 \pm 0,5^{**}$

* Статистически достоверные различия показателей между группой интактных животных и контрольной группы; ** — контрольной и опытной групп ($p < 0,05$).

При моделировании гиперлипидемии выявлены существенные сдвиги показателей ПОЛ и АОС (табл. 2).

Таблица 2

Влияние пикамилаона, карнитина хлорида и никотиновой кислоты на показатели свободнорадикального окисления липидов в сыворотке крови

Условия опыта	Малоновый диальдегид, ммоль/мл	Диеновые конъюгаты, ммоль/мл	Глутатионредуктаза, ммоль/(ч•л)
Интактные животные	$0,32 \pm 0,037$	$0,41 \pm 0,054$	$17,5 \pm 1,2$
Контрольная группа	$0,87 \pm 0,158^*$	$0,83 \pm 0,029^*$	$9,62 \pm 0,89^*$
НГАБК	$0,51 \pm 0,026^{**}$	$0,54 \pm 0,026^{**}$	$15,9 \pm 1,04^{**}$
НГАБК + карнитина хлорид	$0,52 \pm 0,018^{**}$	$0,48 \pm 0,026^{**}$	$14,3 \pm 1,15^{**}$
Никотиновая кислота	$0,55 \pm 0,04^{**}$	$0,65 \pm 0,03^{**}$	$10,4 \pm 0,69$
α -токоферол	$0,45 \pm 0,02^{**}$	$0,72 \pm 0,02^{**}$	$11,2 \pm 0,74$

* Статистически достоверные различия по сравнению с интактными животными; ** статистически достоверные различия по сравнению с данными подопытных групп ($p < 0,05$).

Значительно повышался уровень промежуточных продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов (на 102,4%). Содержание конечного продукта ПОЛ - малонового диальдегида повышалось еще более существенно - на 171,9%. При этом снижалась активность антиоксидантного фермента глутатионредуктазы (на 45%).

Таким образом, с помощью моделирования патологии воспроизводили основные проявления атеросклероза - гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и липидоз. При этом отмечали выраженную активацию свободнорадикальных процессов и

угнетение АОС, что подтверждает перекисную теорию атерогенеза (Воскресенский О.Н., Туманов В.А., 1982) (см. табл. 1, 2).

Дополнительным свидетельством адекватности этой модели является гипоплипидемическое действие никотиновой кислоты, избранной в качестве эталонного средства. Ее введение способствовало снижению уровня общего холестерина и триглицеридов соответственно на 36,1 и 60%.

Следует отметить, что несмотря на столь выраженное гипоплипидемическое действие никотиновой кислоты в высоких дозах, она практически не препятствует патологическому отложению холестерина в стенках аорты. Вместе с тем естественный антиоксидант α -токоферол обладает как гипоплипидемическим действием (снижение содержания холестерина на 18,6%, триглицеридов - на 46%), так и способностью сдерживать развитие липидоза (содержание холестерина в стенках аорты ниже, чем в контрольной группе, на 24,7%). Эти факты свидетельствуют о том, что для генеза атеросклероза активация ПОЛ имеет основополагающее значение.

Применение НГАБК обусловило снижение содержания холестерина (на 10,7%) в сыворотке крови. При этом уровень триглицеридов имел тенденцию к снижению. Содержание холестерина в стенках аорты снижалось на 19,2%. Отмечено снижение уровня диеновых конъюгатов (на 34,9%) и малонового диальдегида (на 41,4%) - продуктов ПОЛ, что свидетельствует об ингибировании им свободно-радикального окисления липидов. Кроме того, применение препарата способствовало сохранению активности фермента антиперекисной защиты глутатионредуктазы на уровне, выше контрольных (на 65,3%). Следует отметить, что при наличии слабо выраженного, по сравнению с эталонными препаратами гипоплипидемического действия, НГАБК существенно снижала содержание холестерина в стенках аорты и активность ПОЛ в степени, сопоставимой с действием антиоксиданта α -токоферола.

По-видимому, одним из возможных механизмов гипоплипидемического действия НГАБК является угнетение свободнорадикальных процессов преимущественно за счет активации АОС (активность глутатионредуктазы была на уровне таковой у интактных животных). Ингибируя ПОЛ, НГАБК тем самым создает благоприятные условия для нормализации утилизации холестерина и увеличения продукции желчных кислот (Скакун Н.М., Мосейчук И.П., 1991).

Карнитина хлорид снижал уровень общего холестерина на 25,1%. Отмечена тенденция к снижению содержания триглицеридов. В стенках аорты уровень холестерина снижался на 16,7%. Среди показателей ПОЛ выявлено статистически существенное снижение уровня диеновых конъюгатов на 12%.

Таким образом, карнитина хлорид обладает более высокой, чем НГАБК, гипохолестеринемической активностью, но менее выраженными антиоксидантными свойствами. Одним из вероятных механизмов гипоплипидемического действия карнитина хлорида является усиление утилизации липидов путем активирования процессов транспорта жирных кислот в митохондрии, где они подвергаются β -окислению.

При совместном назначении НГАБК и карнитина хлорида более значительно снижался уровень холестерина в сыворотке крови (на 27,2%) и стенках аорты (на 28,8%), чем при их отдельном применении. Кроме того, более выражено снижался уровень малонового диальдегида (на 40,2%) и диеновых конъюгатов (на 42,2%). Активность глутатионредуктазы была выше таковой у животных контрольной группы на 48,6%.

Таким образом, взаимное усиление гиполипидемических и антиоксидантных свойств НГАБК и карнитина хлорида при их комбинированном применении, видимо, обусловлено как повышением скорости утилизации липидов, так и снижением активности ПОЛ вследствие активации АОС.

Полученные результаты позволяют прийти к выводу о том, что НГАБК и карнитина хлорид обладают выраженными гиполипидемическими и антиоксидантными свойствами.

Эти фармакодинамические эффекты следует учитывать при выборе препаратов для лечения заболеваний, патогенетической основой которых является атеросклеротическое поражение кровеносных сосудов (коронарных, мозговых) и активация ПОЛ.

ВЫВОДЫ

1. Никотиновая кислота в высоких дозах (500 мг/кг), существенно снижая уровень гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, практически не влияет на развитие холестериноза аорты.

2. Применение а-токоферола, обладающего умеренными, по сравнению с никотиновой кислотой, антиатеросклеротическими свойствами, существенно снижает активность процесса патологического отложения холестерина в стенках аорты.

3. НГАБК, обладая слабыми гипохолестеринемическими и выраженными антиоксидантными свойствами, не уступающими таковым а-токоферола, препятствует отложению холестерина в стенках аорты.

4. Под влиянием карнитина хлорида существенно снижается содержание холестерина в крови и стенках аорты.

5. При сочетанном введении НГАБК и карнитина хлорида происходит усиление их как гиполипидемических и антиоксидантных свойств, так и способности препятствовать отложению холестерина в стенках аорты.

ЛИТЕРАТУРА

Андреева А.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. (1988) Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. Лаб. дело, 11: 41–46.

Видимски И., Вишек В., Андел М. и др. (1986) Превентивная кардиология. Здоров'я, Київ, 392 с.

Воскресенский О.Н. (1981) Свободнорадикальное окисление, антиоксиданты и атеросклероз. Кардиология, 6: 118–122.

Воскресенский О.Н., Туманов В.А. (1982) Ангиопротекторы. Здоров'я, Київ, 120 с.

Климов А.Н. (1987) Атеросклероз. В кн.: Косицкий Г.И. (ред.) Превентивная кардиология: Руководство. Медицина, Москва, с. 239–315.

Климов А.Н., Никульчева Н.Г. (1984) Липопротеиды, дислипидемии и атеросклероз. Медицина, Ленинград, 166 с.

Климов А.Н., Нагорнев В.А. (1985) Современные представления о патогенезе атеросклероза в свете идей Н.Н. Аничкова (к столетию со дня рождения). Арх. патологии, 6: 12–23.

Коган В.С., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. (1986) Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. Медицина, Москва, 287 с.

Колб В.Г., Камышников В.С. (1982) Справочник по клинической химии. Беларусь, Минск, 366 с.

Прохорова М.И. (ред.) (1982) Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен). Изд-во Ленинград. ун-та, Ленинград, 272 с.

Скакун Н.М., Мосейчук И.П. (1991) Сравнительная эффективность растительных флавоноидных препаратов при остром поражении печени. Фармакология и токсикология, Здоров'я, Київ, с. 120–123.

Jowsufzal S.Y.K., Siddigi M. (1976) 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats. Experientia, 8: 1033–1034.

ДОСЛІДЖЕННЯ ГІПОЛІПІДЕМІЧНИХ І АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПІКАМІЛОНУ І КАРНІТИНУ ХЛОРИДУ

І.М. Бєлай, В.В. Дунаєв, В.С. Тишкін

Резюме. В модельних дослідах з гіперліпідемією у щурів лінії Вістар вивчені гіполіпідемічні та антиоксидантні властивості пікамилону (нікотинοілгамма-амінобутирової кислоти), карнітину хлориду, застосовуваних окремо та разом, в порівнянні з ефектом антиатеросклеротичного засобу нікотинοїл кислоти та антиоксиданта а-токоферолу. Встановлено, що пікамилон поряд з помірно вираженими гіпохолестеринемічними властивостями має антиоксидантну дію, яка не уступає такій а-токоферолу. Карнітину хлорид виявляє гіпохолестеринемічний ефект, незначно нижчий, ніж нікотинοва кислота. Вивчені препарати, за винятком нікотинοвої кислоти, практично однаково перешкоджають ліпідозу (холестеринозу) аорти. Цей ефект посилюється під час сумісного застосування нікотинοілгамма-амінобутирової кислоти і карнітину хлориду.

Ключові слова: гіперліпідемія, пікамилон, карнітину хлорид, гіполіпідемічні і антиоксидантні ефекти.

STUDY OF THE HYPOLIPIDEMIC AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF PICAMILONE AND CARNITINE CHLORIDE

I.M. Bely, V.V. Dunayev, V.S. Tishkin

Summary. In our experiments on Wistar rats with hyperlipidemia we have studied hypolipidemic and antioxidant properties of picamylone, carnitine chloride and its combinations comparing them with such antiatherosclerotic drug as nicotinic acid and antioxidant agent as a-tocopherole. It has been revealed, that picamylone equally with moderate hypocholesterinemic properties possesses the marked antioxidant effect, which doesn't yield in the potency to a-tocopherole. Carnitine chloride has the significant hypocholesterinemic effect, but it is slightly more inferior to the nicotinic acid effect. All studied drugs, except nicotinic acid, equally prevent aortic lipoidose (cholesterinose). This effect is potentiated when administered in combination with the picamylone and the carnitine chloride.

Key words: hyperlipidemia, picamylone, carnitine chloride, hypolipidemic and antioxidant properties.

Адрес для переписки:

Бєлай Иван Михайлович
69074, Запорожье, просп. Маяковского, 26
Запорожский государственный медицинский университет