

ИЗУЧЕНИЕ ГИПОТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Цыренжапов А. В., Гонгарова Е. С., Донирова С. Д.
*Иркутский государственный медицинский университет,
г. Иркутск, Россия
nandrey_22@mail.ru*

Аннотация. Представлены результаты фармакологического исследования антигипертензивного лекарственного средства на белых крысах. Установлен его биологический эффект в комбинированном применении со статинами.

Ключевые слова: блокаторы кальциевых каналов, гипотензивное действие, статины, гиперлипидемия.

STUDYING THE HYPOTENSIVE EFFECT OF DRUGS IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL HYPERLIPIDEMIA

Tsyrenzhapov A. V., Gongarova E. S., Donirova S. D.
*Irkutsk State Medical University
Irkutsk, Russia
nandrey_22@mail.ru*

Abstract. The results of a pharmacological study of an antihypertensive drug in white rats are presented. Its biological effect has been established in combination with statins.

Key words: calcium channel blockers, hypotensive effect, statins, hyperlipidemia.

Введение. Распространенность артериальной гипертонии (АГ) среди взрослого населения России составляет 39–40 % [8]. Актуальность проблемы АГ у больных пожилого возраста связана и с определяющей ролью в структуре летальности [2].

В настоящее время АГ и атеросклероз являются важными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5].

В книге А. Л. Мясникова «Гипертоническая болезнь и атеросклероз» (1965 г.) указывается сочетание гипертонической болезни, атеросклероза и связанной с ними коронарной недостаточности [2]. Автор пишет: «существует единая болезнь, которая проявляется в одних случаях клинико-анатомическим синдромом гипертонии, в других случаях – клинико-анатомическим синдромом атеросклероза, а чаще и тем, и другим болезненным процессом одновременно» [5].

Эпидемиологические обследования мужчин, проживающих в Москве, показали высокую распространенность АГ в сочетании с дислипидемией [9]. В патогенезе АГ отмечается увеличение содержания ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме гладкомышечных клеток кровеносных

сосудов, сопровождающееся повышением сократимости миофибрилл сосудов [3].

В антигипертензивной терапии используются блокаторы кальциевых каналов, которые вызывают релаксацию мышечного слоя сосудов, уменьшение периферического сосудистого сопротивления и снижение артериального давления (АД). Например, амлодипин по химической структуре относится к подгруппе дигидропиридинов и на гладкие мышцы сосудов воздействует «сильнее, чем на функции сердца» [3].

Известно, что холестерин (ХС) играет роль в патогенезе атеросклероза, и применение гиполипидемических средств может оказывать профилактическое и лечебное действие при ССЗ. В связи с этим гиполипидемическая терапия должна быть направлена на снижение повышенного уровня ХС, повышенного содержания атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и, по возможности, на увеличение концентрации антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [3].

Из гиполипидемических средств статины широко применяют при гиперхолестеринемии, в частности широко используются ловастатин, симвастатин, правастатин и аторвастатин [3].

Цель исследования. Изучить влияние препаратов амлодипина и аторвастатина на степень индуцированного повышения артериального давления в условиях экспериментальной гиперлипидемии у белых крыс.

Материал и методы исследования. Все эксперименты проведены на 20 белых крысах-самках массой 180-200 г линии Wistar. Содержание и манипуляции с лабораторными животными производились в соответствии с требованиями этического комитета ФГБОУ ВО ИГМУ МЗ РФ и принципами национального стандарта ГОСТ Р 53434–2009 [1]. Животные были разделены на группы: 1 группа (интактная) – без патологии и лечения, 2 группа (контрольная) с патологией, получавшая физиологический раствор, 3 группа (опытная № 1), получавшая амлодипин в дозе 0,25 мг/кг [4] и 4 группа (опытная № 2), которой вводили аторвастатин в дозе 5,6 мг/кг [10]. Исследуемые препараты вводили животным с помощью зонда внутрижелудочно в объёме 2 мл ежедневно, в течение 14 дней эксперимента. Крысы контрольной группы в аналогичном порядке получали эквивалентное количество плацебо.

На 6-й и 13-й дни группам № 2, 3 и 4 проводили индукцию синдрома гиперлипидемии с использованием Твин-80 в дозе 200 мг/100 г веса с депривацией пищи и сохранением доступа к воде в течение 24 часов [10].

На 7-й и 14-й дни, у групп № 2, 3, 4 осуществляли забор крови по стандартной методике и проводили измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Полученную кровь животных направляли для исследования следующих параметров: 1) общий холестерин (ХС); 2) ЛПВП; 3) ЛПНП. Все показатели крови определялись ферментативным методом с помощью набора реактивов (компания «Вектор», Новосибирск) на спектрофотометре СФ-46. Измерение АД и ЧСС животных проводили с помощью комплекса «Систола» для неинвазивного исследования с хвоста

грызунов и нагревательной платформы «Флогистон» (ООО «Нейроботикс», Москва, Зеленоград) [7]. Сначала прибор быстро выполняет накачку манжеты. Затем давление в манжете начинает медленно стравливаться и, когда достигает систолического, на фотоплетизмограмме (ФПГ) появляются пульсации. С помощью программного обеспечения на экране монитора отображаются кривые давления и ФПГ с прибора [7].

На 15-й день у групп крыс № 1, 2, 3 и 4 была сформирована артериальная гипертония путем холодового воздействия на животных при 21 °С в течение 5 минут [6]. После сформированной артериальной гипертонии проводили измерение АД животных с помощью комплекса «Систола».

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью *р*-коэффициента Стьюдента [11]. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты.

Результаты исследования ХС, ЛПНП и ЛПВП в сыворотке крыс представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Параметры липидного спектра крови животных на 7 день исследования

№ п/п	Группы животных	ХС, мМ/л	ЛПНП, мМ/л	ЛПВП, мМ/л
1.	Интактная	2,25±0,41	1,02±0,32	0,81±0,7
2.	Контрольная	6,22±0,12	3,62±0,1	1,43±0,22
3.	Амлодипин	5,00±0,5	3,18±0,5	1,28±0,4
4.	Аторвастатин	3,85±0,34	2,29±0,31	0,98±0,51

На 7 день эксперимента в контрольной группе установлено увеличение концентрации ХС в 2,8 раза, ЛПНП – в 3,5 раза и ЛПВП – на 76% по сравнению с интактной группой. Далее отмечено, что уровни ХС, ЛПНП и ЛПВП снижаются при введении амлодипина на 20%, 12% и 11%, при введении аторвастатина на 38%, 37% и 32%, соответственно, по сравнению с контролем.

Таблица 2

Параметры липидного спектра крови животных на 14 день исследования

№ п/п	Группы животных	ХС, мМ/л	ЛПНП, мМ/л	ЛПВП, мМ/л
1.	Интактная	2,00±0,01	0,83±0,07	0,99±0,05
2.	Контрольная	8,12±0,4	2,54±0,1	1,51±0,16
3.	Амлодипин	6,33±0,1	1,98±0,05	1,14±0,04
4.	Аторвастатин	7,61±1,7	1,26±0,04	1,09±0,03

На 14 день эксперимента в контрольной группе отмечалось увеличение концентрации ХС в 4 раза, ЛПНП – в 3 раза и ЛПВП – в 1,5 раза по сравнению с интактной группой. Применение амлодипина приводило к снижению ХС, ЛПНП и ЛПВП на 22%, 22% и 25%, соответственно, по сравнению с контролем. При

применении аторвастатина отмечалось уменьшение концентрации указанных показателей на 6%, 50% и 28% относительно контрольной группы.

Далее представлены результаты, полученные с помощью комплекса «Систола» для неинвазивного измерения систолического давления (СД), диастолического давления (ДД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) животных.

Таблица 3

Гемодинамические показатели у крыс на 7 сутки эксперимента

№ п/п	Условия опыта	Интактная	Контроль	Амлодипин	Аторвастатин
1.	Систолическое давление, мм. рт. ст.	114±0,9	145±1,9	140±0,9	130±9,0
2.	Диастолическое давление, мм. рт. ст.	71±0,03	100±8,04	93±2,3	87±2,4
3.	Частота сердечных сокращений, уд./мин	360±2,7	397±12,0	375±2,0	370±4,3

Так, на 7-й день опыта, после индукции гиперхолестеринемии, у крыс контрольной группы показатели САД, ДАД и ЧСС возросли на 27%, 41% и 10% соответственно по сравнению с интактной группой. При введении животным амлодипина отмечено, что данные САД, ДАД и ЧСС уменьшались на 3%, 7% и 6%, соответственно, по сравнению с контролем. В то время как при введении аторвастатина указанные показатели гемодинамики снижались на 10%, 13% и 7%, соответственно, по сравнению с контролем (табл. 3).

Таблица 4

Гемодинамические показатели у крыс на 14 сутки эксперимента

№ п/п	Условия опыта	Интактная	Контроль	Амлодипин	Аторвастатин
1.	Систолическое давление, мм. рт. ст.	120±1,0	174±2,1	165±1,4	144±3,1
2.	Диастолическое давление, мм. рт. ст.	88±0,19	105±2,04	97±3,9	91±0,2
3.	Частота сердечных сокращений, уд./мин	410±3,6	500±3,0	452±0,3	456±3,7

На 14-й день опыта, после индукции гиперхолестеринемии в контрольной группе отмечено, что САД, ДАД и ЧСС были повышены на 45%, 19% и 22%, соответственно, по сравнению с интактной группой. При введении животным амлодипина установлено, что показатели САД, ДАД и ЧСС уменьшились на 5%, 8% и 10%, соответственно, по сравнению с контролем. При введении аторвастатина указанные показатели гемодинамики снижались на 17%, 13% и 9%, соответственно, по сравнению с контролем (табл. 4).

В таблице 5 представлены результаты, полученные после сформированной артериальной гипертензии после холодового воздействия, у всех групп

животных.

Установлено, что в контрольной группе САД, ДАД и ЧСС повышены в 1,5 раза, на 23% и 7%, соответственно, по сравнению с интактной группой. При введении животным амлодипина отмечается, что данные САД, ДАД и ЧСС уменьшились на 9%, 11% и 3%, соответственно, по сравнению с контролем. При введении аторвастатина указанные показатели гемодинамики снижались на 12%, 12% и 5%, соответственно, по сравнению с контролем (табл. 5).

Таблица 5

Гемодинамические показатели у крыс на 15 сутки после холодого воздействия

№ п/п	Условия опыта	Интактная	Контроль	Амлодипин	Аторвастатин
1.	Систолическое давление, мм. рт. ст.	122±0,22	188±10,0	171±9,1	165±6,2
2.	Диастолическое давление, мм. рт. ст.	91±0,03	112±9,34	100±12,0	99±9,1
3.	Частота сердечных сокращений, уд./мин	474±0,3	505±12,0	491±3,3	479±4,9

Обсуждение. У крыс контрольной группы в 7 и 14 дни на фоне гиперхолестеринемии отмечалось повышение АД и ЧСС по сравнению с интактной группой. Эти наблюдения можно объяснить следующим образом. Во-первых, модель гиперхолестеринемии, индуцируемой Твин-80, сопровождающаяся увеличением концентрации ХС, ЛПНП, соответствовала в клинике типу IIb гиперлипидемии по Фредриксону [10]. Во-вторых, АГ, после холодого воздействия, можно объяснить влиянием гиперхолестеринемии и дислипидемии на тонус периферических сосудов и, следовательно, уровень АД [9].

В опытной группе № 2 определяется следующий эффект. Несмотря на формирование гиперхолестеринемии на 7 и 14 дни эксперимента, наблюдалось невысокое повышение уровней ХС, ЛПНП и ЛПВП по сравнению с контролем. Одновременно, измерение АД и ЧСС не выявило их высоких показателей по сравнению с контролем. Указанный эффект можно объяснить тем, что амлодипин, влияя на релаксацию мышечного слоя сосудов, способствует уменьшению периферического сосудистого сопротивления [3]. Кроме того, низкие показатели АД и ЧСС после холодого воздействия на 15 день по сравнению с контролем, можно объяснить характерной для амлодипина большой длительностью гипотензивного действия (до 24 ч) [3]. То есть, при продолжительном применении амлодипина происходит постепенное нарастание его концентраций в плазме крови и его влияния на АД и ЧСС [3].

Применение аторвастатина в течение 14 дней у белых крыс способствует аналогичной реакции сердечно-сосудистой системы. Так, при формировании острой гиперхолестеринемии на 7 и 14 дни эксперимента, отмечались незначительные повышения уровней ХС, ЛПВП и ЛПНП по сравнению с контролем. Одновременно, измеренные значения АД и ЧСС с помощью системы

«Систола» уступали показателям у крыс контрольной группы. Данные наблюдения можно объяснить тем, что статины ингибируют фермент 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермента А-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу), который катализирует начальные и промежуточные стадии биосинтеза холестерина [3]. Первичным местом действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы является печень. Подавление синтеза ХС в печени ведет к снижению уровней ХС, ЛПНП и ЛПОНП, слегка повышая концентрацию антиатерогенных ЛПВП [3]. Невысокие показатели АД и ЧСС по сравнению с контролем при формировании артериальной гипертензии после холодового воздействия, на 15 день опыта, можно объяснить особенностями действия аторвастатина. Он оказывает более выраженное снижение повышенного уровня холестерина ЛПНП в сыворотке крови, что связывают с более длительным ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы (до 20-30 ч) [3].

Заключение. В ходе экспериментов освоены модели артериальной гипертензии и гиперлипидемии. Кроме того, изучены и освоены методы измерения АД и ЧСС у экспериментальных животных неинвазивным способом, определение лабораторных показателей крови ферментативным способом.

Проведена оценка влияния гиперхолестеринемии и дислипидемии на тонус периферических сосудов.

Применение блокаторов кальциевых каналов и статинов для монотерапии при экспериментальной гиперхолестеринемии позволяет нормализовать уровень АД и ЧСС после их стимуляции.

Принципы фармакотерапии гиперлипидемии и артериальной гипертензии также дополняются соблюдением диеты, исключением предрасполагающих факторов (курение, избыточная масса тела, повышенное артериальное давление) [3].

Литература

1. ГОСТ Р 53434–2009 Принципы надлежащей лабораторной практики: издание официальное. – Введ. 2009-12-02. – М.: Стандартинформ, 2010. – 12 с.
2. Лазебник, Л. Б. Лечение артериальной гипертензии у больных старших возрастов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений / Л. Б. Лазебник, И. А. Комиссаренко // Российский кардиологический журнал. – 2006. - № 5 (61). – С. 82–87.
3. Машковский, М. Д. Лекарственные средства: справочник для врачей / М. Д. Машковский. – 16-е изд., переработанное, исправленное и дополненное. – Москва: «Новая волна», 2012. – 1216 с.
4. Осиков, М. В. Влияние амлодипина на показатели гибели лимфоцитов периферической крови при экспериментальном гиперпаратиреозе / М. В. Осиков, Д. А. Черепанов, Е. В. Листик // Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17, № 3. – с. 12–16.
5. Остроумова, О. Д. Артериальная гипертензия и атеросклероз: как правильно выбрать антигипертензивные препараты / О. Д. Остроумова, М. Л. Максимов, О. В. Дралова, А. С. Ермолаева // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11, №

7. – С. 16–20.

6. Патент 23272228. Российская Федерация, Способ моделирования кардиовазоренальной артериальной гипертензии у крыс: № 2006136069/14: заявл. 11.10.2006: опубл. 20.06.2008/Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Котельников В.Н., Гвозденко Т.А., Королев И.Б., Караман Ю.К., Агафонова И.Г. – 8 с.

7. Руководство по эксплуатации и техническому обслуживанию комплекса для исследования систолического давления с хвоста грызунов «Систола» и нагревательной платформы «Флогистон». – Москва: «Нейроботикс», 2023. – 20 с.

8. Стуров, Н. В. Антигипертензивные препараты: краткие сведения для врача общей практики / Н. В. Стуров, В. И. Кузнецов // Земский врач. – 2010. – № 1. – С. 15–18.

9. Чазов, Е. И. Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. Е. И. Чазова, И. Е. Чазовой. – Москва: Медиа Медика, 2005. – С. 289 – 299.

10. Ходько, С. В. Эффективность и механизмы действия пептида Lys-Glu-Trp на модели гиперлипидемии, вызванной введением Твин-80 / С. В. Ходько, М. Н. Макарова, А. И. Селезнёва [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. - № 1. – С. 40–47.

11. Юнкерова, В. И. Метематико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкерова, С. Г. Григорьева. – Санкт-Петербург, 2002. – 266 с.