

© Родненкова О.С., 2006
УДК 615.272.017

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СИМВАСТАТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ
ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ
СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ И ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ПОЛУЧЕННЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ НАЗНАЧЕНИЕМ АНТИОКСИДАНТА**

О.С. Родненкова

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова

В работе представлены результаты исследования влияния симвастина на процессы перекисного окисления липидов в печени крыс, взаимосвязь изменений этих процессов с повышением активности печеночных трансаминаз при назначении изучаемого препарата, а также коррекция полученных изменений одновременным назначением антиоксиданта ионола.

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) чрезвычайно важный метаболический процесс. В физиологических условиях содержание перекисей в организме незначительно и поддерживается на стационарном уровне [5]. Однако, при интенсификации свободнорадикального перекисного окисления липидов происходит изменение структуры клеточных мембран с резким нарушением их проницаемости [1]. Контроль за протеканием процессов ПОЛ в физиологических пределах осуществляет многоуровневая система антиоксидантной защиты. Одно из центральных мест в антиоксидантной системе занимает убихинон. Восстановленный убихинон (убихинол) является единственным липофильным антиоксидантом, который синтезируется в клетках млекопитающих. Убихинон встречается во всех клеточных мембранах, в плазме крови и липопротеидах низкой плотности [3]. Он способен тормозить процессы ПОЛ в мембранах, предохранять ДНК и белки от разрушительного действия гидроксильных радикалов [9]. Учитывая роль убихинона в организме, вещества, нарушающие

ва, нарушающие процесс его образования, могут способствовать интенсификации свободнорадикальных процессов в организме, в том числе ПОЛ. К таким веществам относятся ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины), используемые в качестве гиполипидемических средств. Статины осуществляют свое действие, ингибируя ключевую реакцию биосинтеза холестерина, а поскольку холестерин и убихинон синтезируются из единого предшественника – мевалоновой кислоты, то неизбежно происходит угнетение образования этого важного антиоксиданта [6,10]. Кроме гиполипидемического действия статины обладают большим числом pleiotropic биохимических свойств. Несмотря на это, мало внимания уделяется их влиянию на процессы свободнорадикального окисления. Имеющиеся данные об этой стороне действия препаратов весьма противоречивы [2,6]. Вместе с тем, общеизвестной является гепатотоксичность статинов, проявляющаяся повышением уровня печеночных трансаминаз в сыворотке крови. Ме-

ханизм её возникновения окончательно не установлен. Однако известно, что гиперферментемия – достаточно надежный критерий нарушения проницаемости клеточных мембран, одной из причин которой является ПОЛ как признанный повреждающий фактор [1,4]. Таким образом, актуально изучение данных явлений в их взаимосвязи при назначении статинов.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 72 белых половозрелых крысах-самках массой 120-150 грамм. Крысам опытных серий внутрь вводили следующие препараты: симвастатин (вазилп, КРКА) в дозе 24 мг/кг массы тела в виде водной суспензии [7]; ионол (2,6 – ди – трет – бутил – 4 – метил – фенол, Sigma) в дозе 60 мг/кг в виде масляного раствора [8]. Контрольным животным вводили дистиллированную воду внутрь. Указанные препараты назначались внутрь курсом в 30 дней. Забой производили на 10, 20 и 30 сутки применения препаратов, а также на 10 сутки после прекращения их введения для оценки последствий. Исследования проведены в следующих группах животных: интактные крысы; курсовое применение симвастатина; комбинированное применение симвастатина и ионола. По завершению каждого курса у животных, находящихся под легким эфирным наркозом, проводили взятие крови, а также извлекали печень, в гомогенатах которой оценивали показатель, отражающий активность ПОЛ –

фоновую концентрацию МДА, которую выражали в мкмоль/г. В плазме крови определяли активность АСТ и АЛТ, которую выражали в международных единицах активности U/L.

Все первичные экспериментальные данные были подвергнуты статистической обработке. Между результатами опытных серий определяли корреляционную зависимость.

Результаты и их обсуждение

30-дневное назначение симвастатина крысам вызвало достоверное повышение фоновой концентрации МДА в печени во все сроки исследования. На 10 день после отмены симвастатина уровень МДА в печени достоверно снизился по сравнению со сроками назначения препарата (однако, без нормализации по отношению к контрольному уровню) (рис 1).

Активизация процессов ПОЛ при применении симвастатина, может быть связана с подавлением им биосинтеза антиоксиданта убихинона. Изменения активности процессов ПОЛ в печени при назначении препарата очевидно связаны с тем, что симвастатин является «пролекарством», в печени превращается в фармакологически активные метаболиты и в общий кровоток практически не поступает.

Курсовое 30-дневное применение симвастатина вызвало достоверное повышение активности АЛТ сыворотки крови по сравнению с контролем на 20 и 30 сутки эксперимента, АСТ – на 10 сутки (рис. 2).

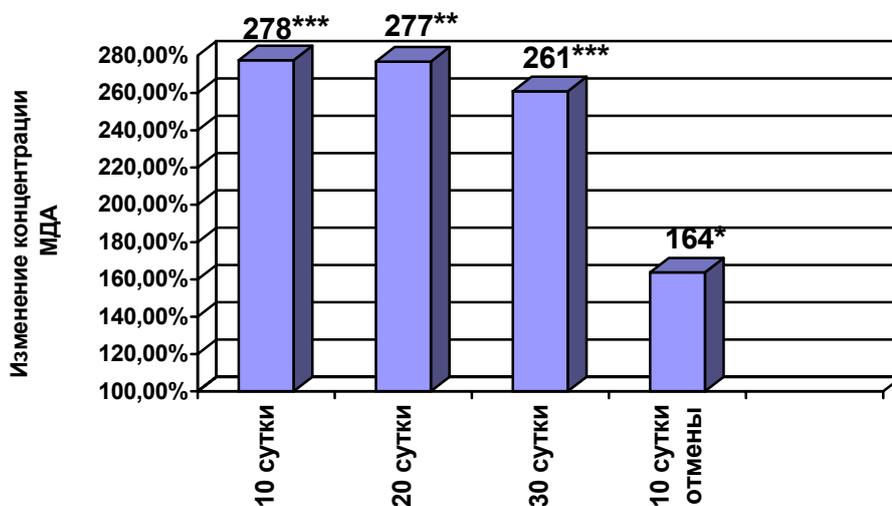


Рис. 1. Изменение фоновой концентрации МДА (в процентах к уровню у интактных животных) в печени крыс в различные сроки введения симвастатина и после его отмены

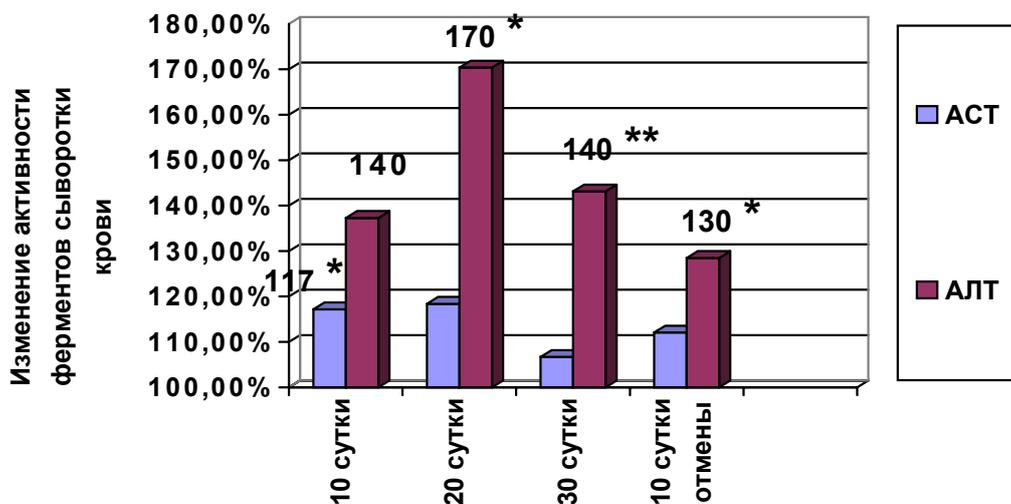


Рис. 2. Изменение активности ферментов сыворотки крови крыс в различные сроки введения симвастатина и после его отмены (в процентах к уровню у интактных животных)

Примечание: разница между контролем (интактные животные) и опытом статистически достоверна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Обнаружена прямая умеренная достоверная корреляция на 20 сутки назначения симвастатина: между фоновым уровнем МДА в печени и ак-

тивностью АЛТ сыворотки крови (коэффициент корреляции 0,68)

Показано, что ионол является эффективным синтетическим феноль-

ным антиоксидантом, способным подавлять реакции ПОЛ, что ведет к снижению концентрации МДА в тканях. В нашем исследовании при совместном курсовом 30-дневном применении симвастатина и ионола фоновая концентрация МДА достоверно снизилась по сравнению с сериями

симвастатина в печени во все сроки исследования (рис. 3). На 10 день отмены комбинации препаратов уровень МДА в печени оставался сниженным, что вероятно связано с депонированием липофильного ионола в жировых тканях.

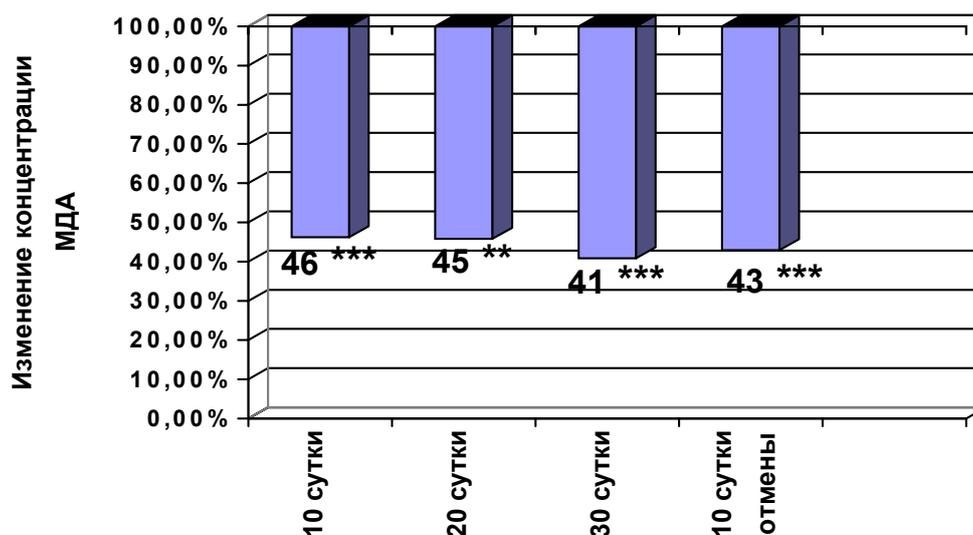


Рис. 3. Изменение фоновой концентрации МДА в печени крыс в различные сроки совместного введения симвастатина и ионола и после их отмены (в процентах к уровню у животных, получавших только симвастатин)

Примечание: разница между контролем (симвастатин) и опытом (симвастатин+ионол) статистически достоверна: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

При совместном курсовом назначении симвастатина и ионола по сравнению с симвастатином активность АЛТ сыворотки крови снижалась (достоверно на 30 сутки опыта), активность АСТ имела тенденцию к снижению (рис. 4).

Полученные нами изменения ак-

тивности сывороточных ферментов при совместном назначении симвастатина совместно с ионолом, очевидно, связаны со снижением активности ПОЛ в ткани печени под влиянием ионола по сравнению с действием только симвастатина.

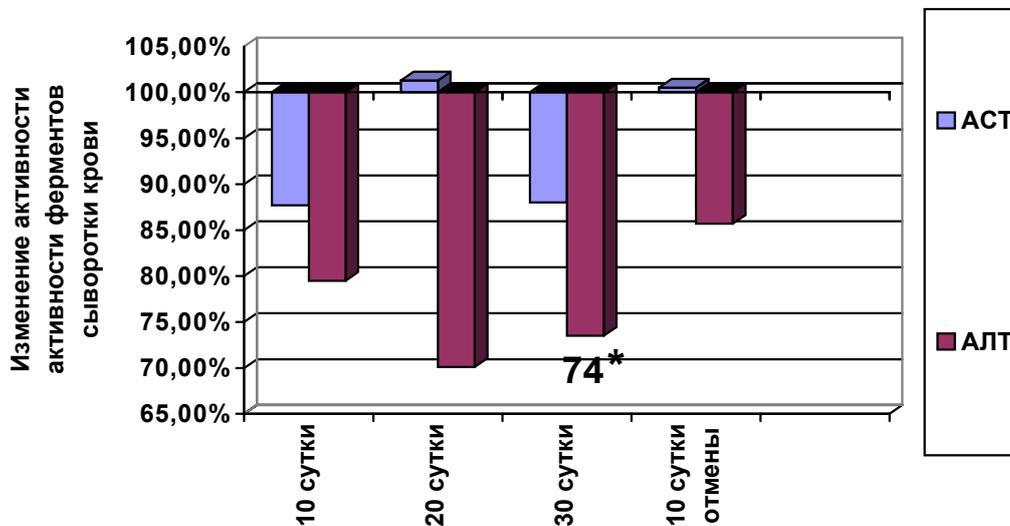


Рис. 4. Изменение активности ферментов сыворотки крови крыс в различные сроки совместного введения симвастатина и ионола и после их отмены (в процентах к уровню у животных, получавших только симвастатин)

Примечание: разница между контролем (симвастатин) и опытом (симвастатин + ионол) статистически достоверна: * – $p < 0,05$.

Выводы

1) Курсовое назначение симвастатина в дозе 24 мг/кг вызывает активизацию процессов ПОЛ в печени, характеризующуюся увеличением содержания МДА, которая коррелирует с функциональными нарушениями в печени, проявляющимися повышением активности ферментов сыворотки крови – АЛТ, АСТ.

2) Назначение антиоксиданта ионола совместно с симвастатином угнетает процессы ПОЛ в печени, нормализует повышенную активность АЛТ и АСТ в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран / Ю.А. Владимиров // Биофизика. – 1987. – № 5. – С. 830-844.
2. Громнацкий Н.И. Изменение внутрисудистой активности тромбоцитов больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом и его коррекция ловастатином / Н.И. Громнацкий, И.Н. Медведев, И.В. Кодратова // Рус. мед. журн. — 2003. — №5. — С. 258-262
3. Донченко Г.В. Биохимия убихинона Q / Г.В. Донченко. – Киев: Наук. думка, 1988. – 240 с.
4. Джанашия П.Х. Дислипотеидемии: клиника, диагностика, лечение / П.Х. Джанашия, В.А. Назаренко, С.А. Николенко. – М.: РГМУ, 2000. – 48 с.
5. Кашулина А.П. Роль перекисного свободнорадикального окисления в патологии и методы его изучения / А.П. Кашулина, Е.Н. Сотникова // Мед. консультация. – 1996. – № 2. – С. 20 – 24.
6. Ланкин В.З. Антиоксиданты в профилактике и комплексной терапии атеросклероза / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, В.В. Кухарчук // Фундаментальные исследования и прогресс кардиологии: сб. тр. науч. сессии. – М.: Машмир, 2002. – С. 141-146.
7. Писаренко О.И. Снижение энергообеспечения миокарды при введении крысам ингибитора HMG-CoA-редуктазы /

- О.И. Писаренко, И.М. Студнева, В.З. Ланкин // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2001. – №10. – С. 401-403.
8. Эффективность фенольных антиоксидантов *in vitro* и *in vivo* / С.Н. Вадзюк [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1993. – №1. – С. 47-48.
9. Ernster L. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function / L. Ernster, G. Daller // *Biochim Biophys Acta.* – 1995. – V. 1271. – P.195 – 204.
10. Levy H.B. Considerations for supplementing with coenzyme q10 during statin therapy/ H.B. Levy // *Ann Pharmacother.* – 2006. – V. 40, № 2. – P. 290-294.

ESTIMATION OF INFLUENCE SIMVASTATIN ON PARAMETERS LIPIDPEROXIDATION THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE LIVER AND THE OPPORTUNITY OF CORRECTION OF THE RECEIVED CHANGES BY ASSIGNMENT OF ANTIOXIDIZER

O.S. Rodnenkova

In work results of research of influence simvastatin on processes lipidperoxidations in a liver of rats, interrelation of changes of these processes with increase of activity hepatic aminotransferase are submitted at assignment of an investigated preparation, and also correction of the received changes by simultaneous assignment of antioxidant ionol.