

ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТРИМЕТИЛГЛИЦИНА

Н. Н. Ключева, Н. М. Калашникова, И. В. Окуневич, Н. С. Сапронов¹

На крысах и морских свинках с экспериментальной дислипидемией установлена гипополипидемическая активность природного триметильного производного глицина — триметилглицина (ТМГл). Под действием ТМГл улучшается липидный спектр сыворотки крови: снижается содержание холестерина (ХС) атерогенных липопротеинов (ЛП) низкой плотности и увеличивается концентрация ХС антиатерогенных ЛП высокой плотности.

Ключевые слова: экспериментальная дислипидемия, липиды крови и печени, глицин, триметилглицин

ВВЕДЕНИЕ

Глицин (Гл) как нейротрансмиттер активирует в мозге процессы торможения, улучшает умственную работоспособность, применяется для лечения ряда заболеваний ЦНС [5, 6, 8, 9]. Гл проявляет общеметаболическое действие, защищает мозг от острой церебральной ишемии, улучшает неврологический статус пациентов с инсультом [6]. В условиях дислипидемии (ДЛП) у кроликов Гл оказывает гиполипидемическое действие [11]. Гл и его производные — глицилглицин, клофибрилглицин, клофибрилглицилглицин снижают содержание липидов крови и печени у крыс и морских свинок в условиях моделирования ДЛП [5, 7].

Целью настоящей работы явилось изучение в эксперименте гипополипидемической активности метильного производного Гл — триметилглицина (ТМГл) — природного вещества, являющегося продуктом переработки сахарной свеклы.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По химическому строению триметилглицин (ТМГл) — это 1-карбокси-N,N,N-триметилметанаминия гидроксид: $(\text{CH}_3)_3\text{-N-CH}_2\text{-COOH}$.

Гипополипидемическую активность стандартизированной субстанции ТМГл, полученной в Институте геронтологии АМН Украины (Киев), изучали в соответствии с Методическими рекомендациями на нелинейных животных — самцах: 50 белых мышей (15 – 20 г), 460 белых крыс (220 – 250 г, 250 – 300 г) и 95 морских свинок (350 – 450 г) [1]. Острую токсичность ТМГл при применении внутрь определяли у мышей и крыс, LD_{50} составила 20 г/кг массы тела. Использовали модель ДЛП (детергент тритон WR-1339) и алиментарную

ДЛП — содержание на гиперхолестеринемических (ГХС) диетах для крыс и морских свинок, как описано в работах [2, 3, 5, 7]. Для сравнения применяли субстанции лекарственных препаратов: L-глицина (“Фармамедикал”, Россия), содержимое капсул клофибрата (мисклерон, “Хиноин”, Венгрия).

В предварительных опытах из нескольких доз ТМГл — 100, 400, 1000 мг/кг, препаратов сравнения Гл — 100, 200 мг/кг и клофибрата (Кл) — 40, 100, 250 мг/кг были выбраны наиболее эффективные. Для ТМГл — 400 мг/кг, Гл — 200 мг/кг и Кл — 250 мг/кг внутрь. За 18 ч до окончания опыта животных лишали пищи и выводили из эксперимента быстрой декапитацией. В крови определяли уровень общего холестерина (ХС), ХС ЛПВП, триглицеридов (ТГ) на автоанализаторе АА-II “Техникон” (США). ХС ЛПНП и индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по известным формулам Фридвальда и Климова. ЛП сыворотки крови разделяли методом ультрацентрифугирования [4]. ХС и ТГ печени экстрагировали и анализировали спектрофотометрически [2].

Полученные результаты оценивали статистическим методом, применяя однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (one-way ANOVA test).

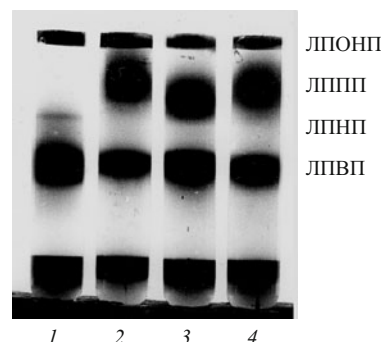
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При ДЛП, вызванной введением детергента тритона WR-1339, показано, что содержание ХС и ТГ в сыворотке крови увеличилось по сравнению с интактными животными в 3 и 8 раз соответственно. На данной модели ДЛП установлено гипополипидемическое действие ТМГл в дозе 400 мг/кг: под его влиянием уровень общего ХС снизился на 41,7 %, ТГ — на 25,2 %. Эффект был сопоставим с гипополипидемическим действием препаратов сравнения — Гл (200 мг/кг) и Кл (250 мг/кг): уровни ХС сыворотки крови снизились на 32,2 % – 24,4 % и ТГ — на 30,4 % – 20,7 % соответственно. Эти же дозы были применены и на другой экспериментальной модели — алиментарной ДЛП. В результате содержания опытных крыс на ГХС диете па-

¹ Отдел биохимии (зав. — проф. А. Д. Денисенко), отдел нейрофармакологии им. акад. С. В. Аничкова (зав. — член-корр. РАМН, проф. Н. С. Сапронов) НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12.

тологически изменился липидный спектр крови: в 3,7 раза увеличился уровень ХС, более чем в 2 раза уменьшилась концентрация ХС ЛПВП, в 2 раза снизился уровень ТГ по сравнению с группой 1 (табл. 1). Расчётные величины ХС ЛПНП и ИА из-за изменения соотношения липидов крови возросли в 4 и 7 раз соответственно. Произошло значительное увеличение содержания липидов в печени опытных животных (группа 2). Под влиянием ТМГл уровень ХС в сыворотке крови снизился в 1,7 раза, содержание ТГ нормализовалось, а концентрация ХС антиатерогенных ЛПВП увеличилась в 2 раза по сравнению с группой животных, содержащихся только на ГХС диете (группа 3). Расчётные величины ХС ЛПНП и ИА стали ниже в 4 и 2 раза соответственно. Кроме того, ТМГл на 32,8 % снизил содержание ХС печени (группа 3). Препараты сравнения Гл и Кл не оказали действия на липиды печени (группы 4 и 5). После ультрацентрифугирования сыворотки крови крыс, находившихся на ГХС диете и получавших лечение ТМГл и Кл, проанализированы образцы четырех проб (рисунок). Видно, что спектр ЛП сыворотки крови опытных крыс, содержащихся на ГХС диете, изменился по сравнению с интактными животными: увеличился слой, соответствующий содержанию атерогенных ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛП промежуточной плотности (ЛППП) и ЛПНП, но наблюдалось уменьшение полосы антиатерогенных ЛПВП (образцы 2, 1). Применение ТМГл снизило интенсивность полос, соответствующих атерогенным ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП и выявило более интенсивную полосу антиатерогенных ЛПВП, в отличие от препарата сравнения Кл (образцы 3, 4). В этом проявилось корректирующее свойство ТМГл.

В опытах на морских свинках (табл. 2) показано, что уровень общего ХС возрос в 5,4 раза, ТГ — в 4 раза уменьшилась концентрация ХС антиатерогенных ЛПВП. Расчётные величины ХС атерогенных ЛПНП и ИА увеличились в 10 и 30 раз соответственно. В печени наблюдалось повышение в 6,3 раза содержания ХС и ТГ (группа 2). При введении ТМГл произошло снижение уровня ХС в 1,5 раза, ТГ — в 1,8



Спектр липопротеинов сыворотки крови крыс, находившихся в условиях экспериментальной алиментарной ДЛП, после ультрацентрифугирования в градиенте плотности КВг: ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛППП — липопротеины промежуточной плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

1 — интактные крысы, 2 — крысы, получавшие гиперхолестеринемическую (ГХС) диету, 3 — крысы, получавшие ГХС диету + триметилглицин, 4 — крысы, получавшие ГХС диету + клофибрат.

раза, концентрация ХС антиатерогенных ЛПВП увеличилась в 2,6 раза по сравнению с соответствующими показателями животных, содержащихся только на ГХС диете (группа 3). Расчётные величины ХС ЛПНП и ИА в группе крыс, леченных ТМГл, были ниже по сравнению с группой 2 в 1,5 и 4 раза соответственно. У морских свинок было выявлено уменьшение в 2 раза содержания ХС в печени (группа 3). Несмотря на гиполипидемическое действие препаратов сравнения Гл и Кл, полной нормализации профиля крови в этих группах не отмечалось: концентрация ХС ЛПВП оставалась низкой. Под действием Гл и Кл в печени наблюдалось только уменьшение содержания ХС, но не ТГ (группы 4 и 5).

Таким образом, ТМГл оказался активным в снижении степени развития моделируемых ДЛП у крыс и морских свинок, причем более выраженный гиполипидемический эффект наблюдался у морских свинок. Известно, что Гл защищает печень от липидоза при дефиците холина [9]. Уменьшение содержания ХС в печени под действием ТМГл подтверждает защитный

Таблица 1. Влияние триметилглицина (ТМГл) на содержание липидов в сыворотке крови и печени крыс, содержащихся на ГХС диете в течение 24 дней

Группа животных	Липиды сыворотки крови, ммоль/л			Расчётные показатели		Липиды печени, мг/г ткани	
	общий ХС	ТГ	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	ИА	ХС	ТГ
1. Интактные крысы	1,31 ± 0,23	0,87 ± 0,06	0,79 ± 0,06	0,13	0,70	3,7 ± 0,41	7,4 ± 0,9
2. ГХС диета	4,83 ± 0,21*	0,42 ± 0,08*	0,43 ± 0,05*	4,30	13,6	34,5 ± 2,82*	42,6 ± 7,5*
3. ГХС диета + ТМГл	2,84 ± 0,19**#	0,78 ± 0,07**#	0,69 ± 0,08**#	1,80	3,10	23,2 ± 3,00**	36,5 ± 6,0
4. ГХС диета + Гл	3,12 ± 0,24**	0,55 ± 0,08*	0,49 ± 0,07**	2,30	5,40	27,4 ± 3,81	37,4 ± 5,3
5. ГХС диета + Кл	3,75 ± 0,22**	0,46 ± 0,05*	0,47 ± 0,04*	3,10	7,00	28,8 ± 4,60	38,5 ± 4,5

Примечание. В каждой группе по 22 животных. ТМГл — триметилглицин, Гл — глицин; Кл — клофибрат; ИА — индекс атерогенности. Различия достоверны по сравнению: * — с группой 1; ** — с группой 2; # — с группой 5; при p < 0,05.

Таблица 2. Действие триметилглицина (ТМГл) на липидные показатели сыворотки крови и печени морских свинок, находившихся на ГХС диете в течение 21 дня

Группа животных	Липиды сыворотки крови, ммоль/л			Расчётные показатели		Липиды печени, мг/г ткани	
	общий ХС	ТГ	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	ИА	ХС	ТГ
1. Интактные	1,46 ± 0,16	0,62 ± 0,11	0,41 ± 0,04	0,6	2,6	2,2 ± 0,11	4,4 ± 0,5
2. ГХС диета	7,83 ± 0,37*	3,46 ± 0,15*	0,10 ± 0,02*	6,2	77,3	13,8 ± 0,45*	27,8 ± 3,7
3. ГХС диета + ТМГл	5,21 ± 0,23**#	1,97 ± 0,06**#	0,26 ± 0,03**	4,1	19,0	6,0 ± 0,78**	21,4 ± 3,6
4. ГХС диета + Гл	5,84 ± 0,31**	3,03 ± 0,08*	0,18 ± 0,05*	4,3	31,4	8,2 ± 0,61**	23,6 ± 4,3
5. ГХС диета + Кл	6,53 ± 0,34**	2,84 ± 0,09*	0,14 ± 0,05*	5,1	45,6	9,3 ± 0,84**	25,8 ± 5,1

Примечание. В каждой группе по 12 животных.

ТМГл — триметилглицин; Гл — глицин; Кл — клофибрат; ИА — индекс атерогенности. Различия достоверны по сравнению: * — с группой 1; ** — с группой 2; # — с группой 5; при $p < 0,05$.

эффект, полученный при поражении печени четырёххлористым углеродом [14]. ТМГл является донатором метильных групп, которые переносятся на серосодержащую аминокислоту гомоцистеин (ГЦ), но при недостатке этих групп происходит накопление ГЦ в крови. Высокое содержание ГЦ в крови — один из независимых факторов риска развития атеросклероза, ИБС, инсульта, поэтому интерес исследователей к изучению ГЦ в последние годы повышен [10, 12, 13]. При увеличении уровня ГЦ в плазме крови на 10–20 % возрастает риск инфаркта миокарда и инсульта, усугубляется течение сахарного диабета [10, 12]. Показано, что ТМГл в дозах 1, 3 и 6 г/сут уменьшает концентрацию ГЦ у здоровых добровольцев [15]. Известен факт, что витамины группы В (В₆, В₉ и В₁₂) — активные средства “переработки” избытка ГЦ. На их основе созданы комплексные препараты ангиовит и кардонат, которые восполняют дефицит и способствуют снижению патологического уровня ГЦ в крови. Вместе с тем следует подчеркнуть, что они эффективны не во всех случаях. Анализируя данные литературы и собственные исследования, мы полагаем, что для профилактики ДЛП и атеросклероза эффективными могут быть препараты метаболического типа действия, такие как ТМГл, не только уменьшающие последствия повышенной концентрации ГЦ в организме, но и снижающие атерогенную ДЛП.

ВЫВОД

В экспериментах на крысах и морских свинках триметилглицин оказывает гипополипдемическое дейст-

вие, улучшает нарушенный моделированием липидный спектр крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Методические рекомендации*, Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ, Москва (2000).
2. И. В. Окуневич, Н. С. Сапронов, М. Л. Инденбом и др., *Хим.-фарм. журн.*, № 11, 14–16 (1999).
3. И. В. Окуневич, Л. К. Гавровская, Н. С. Сапронов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(2), 48–50 (2007).
4. А. В. Попов, Л. И. Андреева, А. С. Кузнецов, *Вопр. мед. хим.*, № 4, 434–437 (1975).
5. В. Е. Рыженков, Д. С. Молоковский, Д. В. Иоффе, *Вопр. мед. хим.*, № 2, 78–80 (1984).
6. В. И. Скворцова, *Леч. врач.*, № 7, 60–65 (2004).
7. А. М. Чистякова, В. Н. Мирошкина, В. Е. Рыженков, *Вопр. питания*, № 1, 40–44 (1990).
8. F. De Fendis, P. Mandel (eds.), *Amino Acid Neurotransmitters*, New York, Raven Press (1981).
9. G. E. Fagg and A. C. Foster, *Neuroscience*, **4**(9), 701–719 (1983).
10. *Homocysteine Studies Collaboration*, *JAMA* **288**, 2015–2022 (2002).
11. M. B. Katan, L. H. M. Vroomen, R. J. Hermus, *Atherosclerosis*, **43**, 381–391 (1982).
12. S. R. Lentz and W. G. Haynes, *Clev. Clin. J. Med.*, **71**, 729–734 (2004).
13. S. J. Moat, *Ann. Clin. Biochem.*, **45**, 345–348 (2008).
14. T. Murakami, Y. Nagamura, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **44**, 249–255 (1998).
15. U. Schwab, A. Torronen, E. Meririnne, et al., *J. Nutr.*, **136**(1), 34–38 (2006).

Поступила 14.03.11

HYPOLIPIDEMIC ACTIVITY OF TRIMETHYLGLYCINE

N. N. Klueva, N. M. Kalashnikova, I. V. Okunevich and N. S. Saproнов

Institute for Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg, 197376, Russia

Hypolipidemic properties of a native trimethyl derivative of glycine, trimethylglycine (TMGI), were studied in hyperlipidemic rats and guinea pigs. The administration of TMGI to the hyperlipidemic rats and guinea pigs produced a pronounced hypolipidemic effect. A positive action of TMGI on the lipid profile of blood serum of the experimental animals was observed as manifested by a decrease in the level of cholesterol of low density lipoproteins (LDL) and an increase in the cholesterol level of high density lipoproteins (HDL).

Key words: Experimental dislipoproteinemia, lipids of blood and liver, glycine, trimethylglycine