

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ КОМБИНИРОВАННЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ МАГНИЯ ОРОТАТА И РОЗУВАСТАТИНА

© *Артюшкова Е.Б.<sup>1</sup>, Маль Г.С.<sup>2</sup>, Хорунжая О.А.<sup>2</sup>, Крюков А.А.<sup>3</sup>, Gladchenko M.P.<sup>1</sup>,  
Артюшкова Е.В.<sup>1</sup>, Татаренкова И.А.<sup>2</sup>, Заугольников Н.С.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт экологической медицины, <sup>2</sup> кафедра фармакологии, <sup>3</sup> кафедра патофизиологии Курского государственного медицинского университета, Курск  
E-mail: [anamnesisvite@yandex.ru](mailto:anamnesisvite@yandex.ru)

В последние годы все чаще клиницисты обращают внимание на «новые-старые» препараты, проверенные длительным клиническим опытом и временем. К таким препаратам относится препарат магния оротата (Магнерот®). В эксперименте на крысах (n=40) нами был предложен способ фармакологической коррекции экспериментальной гиперлипидемии комбинированным применением препаратов розувастатин (Розарт) 0,66 мг/кг/сут и магния оротат 100 мг/кг/сут. Гиперлипидемию моделировали однократным внутрибрюшинным введением поверхностно-активного вещества Твин-80 в дозе 200 мг/кг. В проведенном исследовании было выявлено снижение уровня триглицеридов на 35,34% относительно контрольной группы животных в условиях комбинированной терапии.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, гиперлипидемия, розувастатин, магния оротат, триглицериды.

### PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF EXPERIMENTAL HYPERLIPIDEMIA BY COMBINED USAGE OF MAGNESIUM OROTATE AND ROSUVASTATIN

*Artyushkova E.B.<sup>1</sup>, Mal G.S.<sup>2</sup>, Khorunzhaya O.A.<sup>2</sup>, Kryukov A.A.<sup>3</sup>, Gladchenko M.P.<sup>1</sup>,  
Artyushkova E.V.<sup>1</sup>, Tatarenkova I.A.<sup>2</sup>, Zaugolnikova N.S.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Research Institute of Environmental Medicine, <sup>2</sup> Department of Pharmacology, <sup>3</sup> Department of Pathophysiology of Kursk State Medical University, Kursk

In recent years doctors tend to pay attention to the so-called “new-old” drugs that are time-tested and proven by the long-term clinical experience. Magnesium orotate (Magnerot®) refers to such drugs. We have proposed a method of pharmacological correction of experimental hyperlipidemia by the combined usage of Rosuvastatin in dose 0.66 mg/kg/day and magnesium orotate in dose 100 mg/kg/day. The experiment was held in 40 rats. Hyperlipidemia was simulated by the single intraperitoneal administration of surfactant Twin-80 in dose 200 mg/kg. The study showed a reduction of triglycerides by 35.34% in the combined therapy. The research was carried out in relation to the control group of animals.

**Keywords:** cardiovascular diseases, hyperlipidemia, Rosuvastatin, magnesium orotate, triglycerides.

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), вызванные атеросклерозом, являются основной причиной преждевременной смерти и роста инвалидизации.

Профилактика и лечение дислипидемий должны рассматриваться в широких рамках предотвращения развития заболеваний ССС, что отражено в руководствах по профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы в клинической практике рабочей группы Объединенного европейского общества [12].

Несмотря на значительные успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с внедрением статинов, миокардиальных цитопротекторов, хирургических методов лечения, проблема оптимизации консервативной терапии остается актуальной [8], кроме того, есть доля пациентов, которые по состоянию здоровья не могут переносить высокие дозы статинов, в этих случаях выбор делают в пользу комбинированной терапии [12].

В последние годы перспективным является использование препаратов, воздействующих на баланс микро- и макроэлементов, которые не могут синтезироваться в организме, но необходимы для его нормального функционирования и работоспособности [7]. Препараты магния нормализуют артериальное и внутричерепное давление, снимают спазмы сосудов, снижают уровень холестерина крови [4], улучшают гомеостаз глюкозы и липидный обмен [11]. Учитывая тот факт, что значение магния определяется преимущественно его внутриклеточной фракцией, возможно использовать магний с компонентами, способствующими его проникновению во внутриклеточное пространство [2]. Препараты на основе солей магния с органическими кислотами, в которых анион кислоты служит «переносчиком магния» (лиганд) внутрь клетки, характеризуются высокой биодоступностью. Хемоинформационный анализ молекулы

оротовой кислоты показал сродство оротата с рядом низкомолекулярных веществ человека с молекулярной массой  $\leq 1000$  дальтон и рядом лекарственных веществ [3]. В связи с этим заслуживает внимание препарат магния оротата Магнерот®. К настоящему времени накоплены экспериментальные и клинические данные, подтверждающие эффективность применения препаратов магния, в том числе Магнерота®, при различных патологических состояниях [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности лечения гиперлипидемии за счет включения в стандартную терапию статина 4-го поколения Розарт и препарата магния – Магнерот®.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 40 белых крысах-самцах линии Wistar массой 350-450 г, которые были разделены на 4 группы по 10 крыс в каждой: I – интактная, II – контрольная (моделирование гиперлипидемии), III – Розарт в дозе 0,66 мг/кг/сут., IV – комбинация препарата – Розарт в дозе 0,66 мг/кг/сут. и препарата Магнерот® в дозе 100 мг/кг/сут.

В экспериментальные группы были включены животные, прошедшие карантинный режим вивария Курского государственного медицинского университета, содержащиеся при световом режиме: 12 ч/12 ч светлый и темный циклы. Для получения статистически достоверных результатов экспериментальные группы животных были сформированы путем рандомизации со стратификацией по массе и проводимым манипуляциям. Все исследования проводились с соблюдением принципов, изложенных в «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей» (Страсбург, 1986), и согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.).

Моделирование гиперлипидемии (II группа) проводилось в соответствии с рекомендациями по изучению специфической активности новых веществ гипополипидемического действия и/или антиатеросклеротического действия путем однократного внутрибрюшинного введения поверхностно-активного вещества Твин-80 в дозе 200 мг/100 г веса [6]. Через 24 часа после моделирования гиперлипидемии под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) производился забор крови с последующим определением в сыворотке крови животных триглицеридов, общего

холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности [1].

Расчет доз производили, используя коэффициент пересчета доз с взрослого человека на крыс массой 350-450 г согласно методическим указаниям, содержащимся в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», под общей редакцией чл.-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева (2005). Выбор и расчет доз для исследования гипополипидемической активности производился методом эквивалентного межвидового переноса доз по площади тела с использованием коэффициента пересчета по Freireichetal., 1966.

Исследованные препараты вводились внутрижелудочно при помощи тонкого металлического атравматического зонда ежедневно в утренние часы один раз в сутки в объеме, рассчитанном исходя из массы тела крысы.

С целью предупреждения развития гиперлипидемии, индуцированной внутрибрюшинным введением Твин-80, в течение 10 суток экспериментальные животные получали статин 4-го поколения Розарт (розувастатин) производства «Актавис Лтд» (Мальта), в дозе 0,66 мг/кг/сут. внутрижелудочно (III группа). На 10-е сутки крысам вводился Твин-80 в дозе 200 мг/100 г веса.

При комбинированном использовании препаратов (IV группа): препарат магния – Магнерот® (магния оротат) производства «Вервагфарма» (Германия), в дозе 100 мг/кг/сут. вводили внутрижелудочно предварительно введению Твин-80 за 42 суток, с последующим включением в комбинированную терапию препарата Розарт за 10 суток до моделирования гиперлипидемии.

Интактной группе (I группа) внутрибрюшинно однократно вводили очищенную воду для инъекций из расчета 200 мг/кг/сут.

Концентрацию общего холестерина в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием набора реагентов «Холестерин-Витал» (ООО «Витал Диагностика СПб»). Концентрацию триглицеридов в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием набора реагентов «Триглицериды-Витал» (ООО «Витал Диагностика СПб»).

Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови определяли энзиматическим методом с селективной защитой (без осаждения) с использованием набора реагентов «LDL – Холестерин – Витал» (ООО «Витал Диагностика СПб»).

Концентрацию холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови определяли энзиматическим методом с иммуноингибированием (без осаждения) с использованием набора реагентов «HDL – Холестерин-Витал» (ООО «Витал Диагностика СПб»).

При статистической обработке данных рассчитывали среднее значение, величину стандартного отклонения, ошибку средней арифметической. Оценка статистической значимости различий при межгрупповых сравнениях производилась по двустороннему t-критерию Стьюдента для независимых групп с использованием поправки Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ . Для статистических расчетов использовалась программа «Microsoft Excel 2010».

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценку влияния комбинированного применения ингибитора розувастатина 0,66 мг/кг/сут. и магния оротата 100 мг/кг/сут. осуществляли путем сравнения уровня триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП с результатами интактной, контрольной групп животных и животных, получавших монотерапию розувастатином 0,66 мг/кг/сут.

Моделирование гиперлипидемии приводило к закономерному достоверному повышению уровней триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПНП сыворотки крови крыс соответственно на 87,09%, 31,25%, 48,14% по

сравнению с интактной группой животных (таблица 1, таблица 2, таблица 3).

Полученные результаты позволяют оценить гипополипидемическое действие розувастатина и магния оротата в условиях моно- и комбинированного применения.

Введение розувастатина 0,66 мг/кг/сут. способствовало достоверному снижению уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП сыворотки крови крыс соответственно на 36,3% и 33,75% по сравнению с показателями в контрольной группе крыс (таблица 2, таблица 3).

Комбинированное применение розувастатина 0,66 мг/кг/сут. и магния оротата 100 мг/кг/сут. приводило к достоверному снижению уровней триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПНП сыворотки крови крыс соответственно на 35,34%, 37,5%, 31,25% против значений контрольной группы крыс (таблица 1, таблица 2, таблица 3). Следует отметить, что комбинированная терапия способствовала достоверному снижению уровня триглицеридов по сравнению с монотерапией розувастатином в дозе 0,66 мг/кг (таблица 1).

Полученные результаты демонстрируют, что снижение уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП сыворотки крови крыс имеют место как при монотерапии розувастатином 0,66 мг/кг/сут., так и при комбинированном применении розувастатина 0,66 мг/кг/сут. и магния оротата 100 мг/кг/сут. (таблица 2, таблица 3), при оценке уровня триглицеридов было установлено статистически достоверное снижение исследуемого показателя только в группе животных, получавших комбинированную

Таблица 1

Уровень триглицеридов сыворотки крови экспериментальных животных на фоне моделирования гиперлипидемии, индуцированной Твин-80, и ее фармакологической коррекции

№	Экспериментальные группы животных			
	Интактные	Контроль (Твин 80) через 24 часа	Розарт 0,66 мг/кг	Магнерот <sup>®</sup> 100 мг/кг + Розарт 0,66 мг/кг
1	0,57	1,16	0,66	0,75
2	0,83	1,17	1,28	0,57
3	0,58	1,38	1,28	0,82
4	0,51	1,87	0,84	0,78
5	0,63	0,54	0,77	0,91
6	0,59	1,07	0,90	0,59
7	0,68	1,11	1,46	0,85
8	0,56	1,16	1,36	0,78
9	0,66	1,30	1,37	0,82
10	0,59	0,82	0,87	0,60
<b>M±m</b>	<b>0,62±0,03</b>	<b>1,16±0,11<sup>#</sup></b>	<b>1,08±0,09<sup>#</sup></b>	<b>0,75±0,04<sup>*#Δ</sup></b>

Примечание: здесь и в таблицах 2, 3: M – среднее значение, ±m – ошибка среднего, \* – при  $p < 0,05$  по сравнению с контролем, <sup>#</sup> – при  $p < 0,05$  по сравнению с интактными животными, <sup>Δ</sup> –  $p < 0,05$  при сравнении III и IV групп между собой.

Таблица 2

Уровень общего холестерина сыворотки крови экспериментальных животных на фоне моделирования гиперлипидемии, индуцированной Твин-80, и ее фармакологической коррекции

№	Экспериментальные группы животных			
	Интактные	Контроль (Твин- 80) через 24 часа	Розарт 0,66 мг/кг	Магнерот® 100 мг/кг + Розарт 0,66 мг/кг
1	1,16	1,78	1,13	1,05
2	1,51	1,68	1,18	0,92
3	1,23	1,91	1,24	1,08
4	1,06	1,74	1,05	0,95
5	1,33	1,46	1,07	1,05
6	1,33	1,60	0,66	1,24
7	1,38	1,52	1,36	1,16
8	1,20	1,76	1,17	1,17
9	1,35	1,81	0,86	0,98
10	1,24	1,54	0,98	0,92
<b>M±m</b>	<b>1,28±0,04</b>	<b>1,68±0,05<sup>#</sup></b>	<b>1,07±0,06*<sup>#</sup></b>	<b>1,05±0,4*<sup>#</sup></b>

Таблица 3

Уровень холестерина ЛПНП сыворотки крови экспериментальных животных на фоне моделирования гиперлипидемии, индуцированной Твин-80, и ее фармакологической коррекции

№	Экспериментальные группы животных			
	Интактные	Контроль (Твин 80) через 24 часа	Розарт 0,66 мг/кг	Магнерот® 100 мг/кг + Розарт 0,66 мг/кг
1	0,48	0,87	0,56	0,55
2	0,63	0,83	0,61	0,44
3	0,58	1,12	0,64	0,61
4	0,40	0,74	0,45	0,48
5	0,63	0,60	0,46	0,52
6	0,53	0,68	0,33	0,74
7	0,57	0,71	0,71	0,59
8	0,52	0,85	0,58	0,63
9	0,56	0,96	0,41	0,50
10	0,50	0,63	0,50	0,45
<b>M±m</b>	<b>0,54±0,02</b>	<b>0,80±0,05<sup>#</sup></b>	<b>0,53±0,04*</b>	<b>0,55±0,03*</b>

терапию (таблица 1) по сравнению с контрольной группой животных.

Известно, что длительный дефицит магния – одно из необходимых условий для манифестации и развертывания генетически детерминированной программы атеросклероза. При дефиците магния в сыворотке крови зарегистрировано повышение содержания триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и очень низкой плотности и, наоборот, снижение уровня липопротеидов высокой плотности. Согласно результатам исследования The Atherosclerosis Riskin Communities Study Investigators (ARIC), гипوماгнемия способствует развитию ишемической болезни сердца [14, 15]. К настоящему времени у магния зарегистрированы многочисленные кардиопротективные эффекты. К важнейшим из них относятся: прямой цитопротективный эффект (способность уменьшать ток кальция в клетки во

время ишемии); предотвращение и уменьшение спазма коронарных артерий (эффект естественного антагониста кальция); снижение потребности миокарда в кислороде в результате подавления выброса катехоламинов; эндотелиальный эффект в результате воздействия на A2 [15, 16, 2].

Эффекты магния оротата определяются, с одной стороны, введением в организм жизненно важного элемента — магния, с другой — ценными метаболическими свойствами оротовой кислоты, которая к тому же обеспечивает лучшее всасывание магния в кишечнике и его доставку непосредственно в клетки. Магний наряду с калием является основным внутриклеточным элементом, выполняющим целый ряд важнейших функций: регулирует хранение и высвобождение энергии в АТФ, снижает возбуждение в нервных клетках, расслабляет сердечную мышцу,

активизирует ферменты, регулирующие углеводный обмен, стимулирует образование белков [14].

Оротовая кислота, как ключевой промежуточный продукт биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов, обладает многосторонним действием на пуриновый и белковый обмен, на обмен гликогена и гликолипидов. Важным для клинической практики свойством препарата является его положительное влияние на липидный обмен и на преобразование глюкозы, торможение атеросклеротических изменений сосудов, гепато- и нейропротекторное действие [3].

Таким образом, препарат Магнерот® может использоваться в качестве перорального источника магния при состояниях, среди причин развития которых выступает недостаточное содержание магния [9]. Это подтверждается в ряде исследований, где было показано, что дефицит магния ассоциируется с повышением уровня общего холестерина, липидов низкой плотности, триглицеридов, поэтому можно говорить о гиполипидемических возможностях магния при лечении [5, 17]. Кроме того, эксперименты показывают, что оротат магния способствует улучшению липидного профиля плазмы крови, так как пероральный прием оротовой кислоты тормозит секрецию печенью липопротеидных частиц низкой и очень низкой плотности, что приводит к снижению триглицеридов крови [10], что нашло подтверждение в нашем исследовании, где снижение уровня ТГ в условиях комбинированного применения розувастатина 0,66 мг/кг/сут. и магния оротата 100 мг/кг/сут. было более выражено и снижалось на 35,34%, в сравнении с монотерапией розувастатином в той же дозировке, где уровень триглицеридов снизился лишь на 6,89% по сравнению с контрольной группой животных.

Хотя роль ТГ в повышении риска развития сердечно-сосудистой патологии обсуждается, полученная информация указывает на то, что богатые триглицеридами липопротеины являются важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [16].

Таким образом, предложенный нами фармакологический подход показал свою эффективность в оптимизации гиполипидемической терапии за счет включения в стандартную терапию статина 4-го поколения – Розарт и препарата Магнерот®.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Моделирование гиперлипидемии, индуцированной Твин-80 в дозе 200 мг/100 г веса

животного, приводило к достоверному повышению уровня триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПНП сыворотки крови крыс по сравнению с группой интактных животных.

2. Комбинированное применение статина 4-го поколения – Розарт 0,66 мг/кг/сут. и препарата Магнерот® 100 мг/кг/сут. вызывало статистически достоверное снижение уровня триглицеридов в отличие от монотерапии препаратом Розарт 0,66 мг/кг/сут.

3. Монотерапия препаратом Розарт 0,66 мг/кг/сут. и комбинированное применение препаратов Розарт 0,66 мг/кг/сут. и Магнерот® 100 мг/кг/сут. обнаружили сопоставимый эффект в отношении достоверного снижения уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП сыворотки крови крыс по сравнению с контрольной группой животных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Артюшкова Е.В.* Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазидина при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2010. – № 3. – С. 5-10.
2. *Говорин А.В., Филев А.П.* Препараты магния при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 463-468.
3. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Федотова Л.Э., Громов А.Н., Рудаков К.В.* Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротекторные и кардиопротекторные свойства лиганда магния // Фарматека. – 2013. – № 13. – С. 95-104.
4. *Корпачев В.В., Гурина Н.М.* Метаболические эффекты и клиническое применение магния оротата // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – Т. 2, № 8. – С. 4-11.
5. *Кравчун П.Г., Крапивко С.А., Кравчун П.П., Кадыкова О.И.* Влияние магния оротата на липидный обмен у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – Т. 2, № 42. – С. 4-8.
6. *Миронов А.Н.* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.
7. *Морозова Т.Е., Дурнецова О.С.* Препараты магния в кардиологической практике // Medical Journal Лечащий врач. – 2014. – № 4. – С. 98-101.
8. *Пименов Л.Т., Шитицын А.Н.* Клинические и метаболические аспекты обмена магния у больных ишемической болезнью сердца // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2010. – № 1. – С. 71-75.

9. Стуров Н.В. Некоторые аспекты применения пероральных препаратов магния // Трудный пациент. – 2012. – Т. 10, № 7. – С. 28-31.
10. Торшин И.Ю., Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия оротата магния на сердечно-сосудистую систему // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – Т. 4, № 5. – С. 102-105.
11. Шилов А.М., Осия А.О. Препараты магния (Магнерот) и сердечно-сосудистые заболевания в практике врача первичного звена здравоохранения // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11, № 12. – С. 12-18.
12. *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., Graham I., Taskinen M.R., Wiklund O., Agewall S., Alegria E., Chapman M.J., Durrington P., Erdine S., Halcox J., Hobbs R., Kjekshus J., Filardi P.P., Riccardi G., Storey R.F., Wood D.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 32, N 14. – P. 1769-818. – doi: 10.1093/eurheartj/ehr158.
13. *Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2007. – Vol. 14 (Suppl 2) – S1-S113.
14. *Jellinek H., Takacs E.* Course of the progression of experimentally induced arteriosclerotic vessel wall changes after treatment with magnesium orotate [ in German] // Arzneimittelforschung. – 2000. – Vol. 50, N 12. – P. 1071–1077.
15. *Liao F., Folsom A., Brancati F.* Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // Am Heart J. – 1998. – Vol. 136, N 3. – P. 480-490.
16. *Maier J.A.* Low magnesium and atherosclerosis: an evidence-based // Molecular Aspects of Medicine. – 2003. – Vol. 24, N 1-3. – P. 3-9.
17. *Volpe S.L.* Magnesium in Disease Prevention and Overall Health // Adv Nutr. An international review journal – 2013. – Vol. 4, N 3. – P. 378-383.