

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.108.6.045>

## ОЦЕНКА ЛИПОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛИВАЗЕНА НА ФОНЕ РАЗВИТИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ У КРЫС, ИНДУЦИРОВАННОЙ ДЕТЕРГЕНТОМ ТВИН-80

Научная статья

Сахно Т.А.<sup>1</sup>, Семенов М.П.<sup>2</sup>\*, Кузьмина Е.В.<sup>3</sup>, Семенов К.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ORCID: 0000-0001-7800-6566;

<sup>2</sup> ORCID: 0000-0001-8266-5900;

<sup>3</sup> ORCID: 0000-0003-4744-0823;

<sup>4</sup> ORCID: 0000-0002-9407-0768;

<sup>1, 2, 3, 4</sup> Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии, Краснодар, Россия

\* Корреспондирующий автор (sever291[at]mail.ru)

### Аннотация

В настоящее время активно ведется поиск лекарственных препаратов, обладающих профилактическим, терапевтическим действием с высокой биодоступностью и эффективной терапией при патологии печени. В работе представлены результаты применения инъекционного гепатопротекторного препарата ливазен при моделировании острого гепатита детергентом Твин-80. Изучено его влияние на показатели липидного и углеводного обмена в сыворотке крови при терапии экспериментальной гиперлипидемии. Установлено, что препарат ливазен обладает липотропным действием, положительно влияя на обменные процессы и улучшая гомеостаз крови.

**Ключевые слова:** крысы, гиперлипидемия, детергент, печень, биохимические показатели крови, ливазен.

## AN EVALUATION OF THE LIPOTROPIC EFFECT OF LIVAZEN AGAINST THE BACKGROUND OF TWEEN 80 INDUCED DYSLIPIDEMIA IN RATS

Research article

Sakhno T.A.<sup>1</sup>, Semenenko M.P.<sup>2</sup>\*, Kuzminova E.V.<sup>3</sup>, Semenenko K.A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ORCID: 0000-0001-7800-6566;

<sup>2</sup> ORCID: 0000-0001-8266-5900;

<sup>3</sup> ORCID: 0000-0003-4744-0823;

<sup>4</sup> ORCID: 0000-0002-9407-0768;

<sup>1, 2, 3, 4</sup> Krasnodar Research Center for Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Krasnodar, Russia

\* Corresponding author (sever291[at]mail.ru)

### Abstract

Currently, there is an active search for drugs that have a preventive, therapeutic effect with high bioavailability and effective therapy for liver pathology. The study presents the results of using the injectable hepatoprotective drug, livazen, in the modeling of acute hepatitis with the Tween-80 detergent. along with analyzing its effect on the parameters of lipid and carbohydrate metabolism in blood serum in the treatment of experimental hyperlipidemia. The article establishes that livazen has a lipotropic effect and positively affects metabolic processes and improves blood homeostasis.

**Keywords:** rats, hyperlipidemia, detergent, liver, blood biochemical parameters, livazen.

### Введение

В современных условиях развития отрасли животноводства одной из важнейших проблем является низкий адаптивный потенциал высокопродуктивного молочного скота, приводящий к снижению уровня компенсаторновосстановительных процессов в печени – органе, в котором происходит основная масса обменных реакций [10, С. 2709]. В этих условиях, реализация патологического процесса сопровождается широким спектром метаболических нарушений, обусловленных функциональной слабостью печени. А низкий энергетический баланс организма животных на фоне несбалансированного кормления приводит к сокращению синтеза глюкозы в печени с последующим восполнением недостатка энергии за счет использования жировой ткани собственного тела [11, С. 321], [12, С. 126].

Печень играет важную роль в регуляции липидного обмена за счет синтеза ферментов, обеспечивающих метаболизм липидов – печеночную триглицерид-липазу и лецитин-холестеринацил-трансферазу, а также, за счет этерификации свободных жирных кислот (СЖК) с образованием триалглицеридов. В печени происходит большое количество промежуточных метаболических процессов: окисление жирных кислот, гидролиз жира, синтез фосфолипидов, триглицеридов, холестерина. Особый интерес представляют транспортные формы холестерина – липопротеиды высокой (ЛПВП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Передача эндогенных триглицеридов происходит ЛПОНП, а экзогенные триглицериды находятся в составе хиломикрон, синтезируемых в энтероцитах. Под воздействием двух липаз в крови из ЛПОНП происходит образование липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые транспортируют холестерин к тканям [13, С. 79], [1, С. 420].

При нарушении этих процессов развивается атерогенная дислипидемия (гиперлипидемия), характерная для метаболического синдрома на фоне развития жирового гепатоза у высокопродуктивных коров [2, С. 7].

Современное производство новых фармацевтических лекарственных форм нацелено на разработку препаратов с высокой терапевтической активностью, которая обеспечивает целенаправленную доставку лекарственного средства к очагам патологического процесса с контролируемой концентрацией. Для коррекции дислипидемий применяют

средства с различным влиянием на метаболизм холестерина и триглицеридов. Однако в ветеринарной практике таких препаратов практически нет. Поэтому большой интерес представляет создание новых эффективных и малотоксичных гипополипидемических средств, направленных на снижение метаболических нарушений у сельскохозяйственных животных.

Одним из таких препаратов является ливазен – инъекционный гепатопротектор, представляющий собой прозрачный раствор, без запаха, вязкой и маслянистой консистенции, сладковато-горьковатого вкуса. В состав препарата входит диизопропиламмония дихлорацетат, этанол и глицерин (производитель – ООО «УНИФАРМ», г. Славянск-на-Кубани, Краснодарский край). Его действующее вещество – диизопропиламмоний дихлорацетат ( $C_8H_{17}Cl_2NO_2$ ), сходно с пангамовой кислотой, которая способствует нормализации в организме обмена липидов и холестерина, стимулирует окисление и мобилизацию тканевых липопротеидов, снижая выраженность жировой инфильтрации печени. Кроме того, препарат ингибирует процессы перекисного окисления липидов, повышает активность супер-оксидоксидазы, повышает соотношение липид-белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть. Модулирует активность мембрано-связанных ферментов, рецепторных комплексов, что усиливает их способность связывания, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран [3, С. 77].

Для изучения способности веществ оказывать гипополипидемическое и действие используют *in vivo* и *in vitro* ряд экспериментальных моделей гиперлипидемии с различными механизмами развития. Идеальная модель для изучения дислипидемии на животных должна отображать развитие различных стадий заболевания [4, С. 7].

Согласно классификации Д.С. Фредриксона (1965), [5, С. 32] часто встречаемым видом дислипидемии является гиперлипидемия IIIb подтипа. Развитие данной дислипидемии с соответствующей патологией моделируется однократным введением детергента Твин-80.

Твин-80 (Полисорбат 80, Е 433) – неионогенный ПАВ. Жидкость представляет собой маслянистую, вязкую консистенцию от светло-желтого до янтарного цвета, со слабым характерным запахом. Является полиоксиэтиленом, производным от сорбитана и олеиновой кислоты.

Внутрибрюшинное введение детергента для развития дислипидемии связано с ингибированием липопротеинлипазы, которое подавляет гидролиз триглицеридов, приводя к резкому увеличению ЛПНП и триглицеридов, уменьшению ЛПВП в сыворотке крови [6, С. 145], [7, С. 499]. Твин-80, ингибируя липопротеинлипазу эндотелия, препятствует утилизации липопротеидов, богатых триглицеридами, и способствует их накоплению в крови экспериментальных животных [8, С. 67], [9, С. 32].

В связи с вышесказанным, **целью нашего исследования** явилось изучение липотропного действия препарата ливазен на модели гиперлипидемии, вызванной Твин-80 и его влияние на показатели липидного и углеводного обмена.

### Материалы и методы исследований

Для оценки гипополипидемического действия исследуемых веществ была использована модель гиперлипидемии, воспроизводимая у экспериментальных животных при внутримышечном введении полисорбата 80. Данная модель характеризуется простотой воспроизведения, при этом низкая токсичность данного детергента и зависимость эффекта от его концентрации позволяют воспроизводить гиперлипидемию разной степени выраженности.

Эксперимент проведен на нелинейных белых крысах обоего пола с массой тела 140-160 г, содержащихся в стандартных условиях вивария с установленным рационом и неограниченным доступом к воде.

После периода акклиматизации животных было сформировано 4 группы (n=6): 1 – опытная, в которой предусматривалось внутримышечное введение ливазена в дозе, составляющей 0,25 мл на фоне одномоментного введения 1,25 мл стерильного физиологического раствора; 2 – опытная – внутримышечное введение ливазена в дозе 0,5 мл и 2,5 мл стерильного физиологического раствора; 3 – негативный контроль, внутримышечное введение стерильного физиологического раствора в дозе 3,0 мл; 4 – интактная (в качестве сравнения показателей здоровых животных с показателями на фоне развития патологии).

Экспериментальным животным первых трех групп в течение 6 дней превентивно внутримышечно вводились лекарственные средства (ливазен и физраствор) согласно указанным дозировкам до индукции патологии. На шестой день через 1,5 часа после введения препаратов крысам внутрибрюшинно вводился Твин-80 из расчета 200 мг/100 г массы тела.

Через 24 часа (седьмой день эксперимента) при соблюдении правил, предусмотренных «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и научной целью» (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986), по три крысы из каждой группы выводились из эксперимента с дальнейшим изучением биохимических показателей липидного и углеводного обмена.

Биохимические исследования крови проводились на автоматическом химическом анализаторе – Vitalab Selectra Junior с версией программного обеспечения 1.0. (открытая система для проведения фотометрических тестов, изготовитель Vital Scientific N. V. Netherlands) с использованием реактивов фирмы ELITech Clinical Systems (Франция) и Analyticon biotechnologies AG (Германия), с предварительной стандартной калибровкой (мультикалибратор TruCal U, и контрольная сыворотка «Норма» Trulab N, производитель Германия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов статистических программ ARCADIA, Microsoft Excel XP и Statistical for Windows. Исследование количественных признаков оценивалось методом сравнения средних значений двух выборочных совокупностей с определением критерия Стьюдента и уровня значимости (p).

### Результаты исследований

После внутривенного введения Твин-80 у животных 1, 2 и 3 групп была отмечена вялость, отсутствие аппетита, замедленная реакция на внешние раздражители. Однако спустя 7 часов у крыс стали проявляться признаки улучшения клинического состояния, проявляемые появлением реакции на внешние раздражители и аппетитом.

Установлено, что введение крысам детергента способствовало через 24 часа повышению уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови относительно показателей здоровых животных. При этом, значительная гипертриглицеринемия при однократном введении Твин-80 может указывать на выраженную степень гиперлипидемии (рис.1).

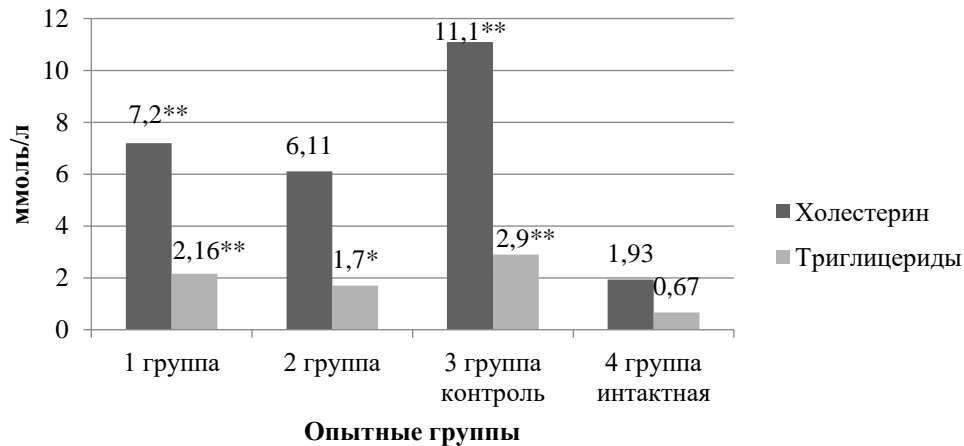


Рис. 1 – Изменение липидных показателей сыворотки крови через 24 после введения Твин-80  
Примечание: степень достоверности – \* $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,001$  в сравнении с интактной группой

Увеличение холестерина относительно интактной группы грызунов в первой опытной группе составило 3,7 раза, во второй – 3,2 раза, в третьей (контрольной) – 5,8 раза. При этом межгрупповые различия по опытным и контрольной группам составили 1,5 и 1,8 раза в сторону снижения данного показателя у крыс, подвергнутых фармакокоррекции ливазеном. Аналогичная картина отслеживалась и по липидам. Уровень триглицеридов в первой группе увеличился в 3,22 раза, во второй – в 2,54 раз и третьей – в 4,33 раза относительно интактных крыс. Разница между опытными и контрольными животными по группам составила 1,34 и 1,71 ( $p < 0,05$ ) раз.

Влияние ливазена на показатели углеводного и пигментного обменов представлены на рисунке 2.

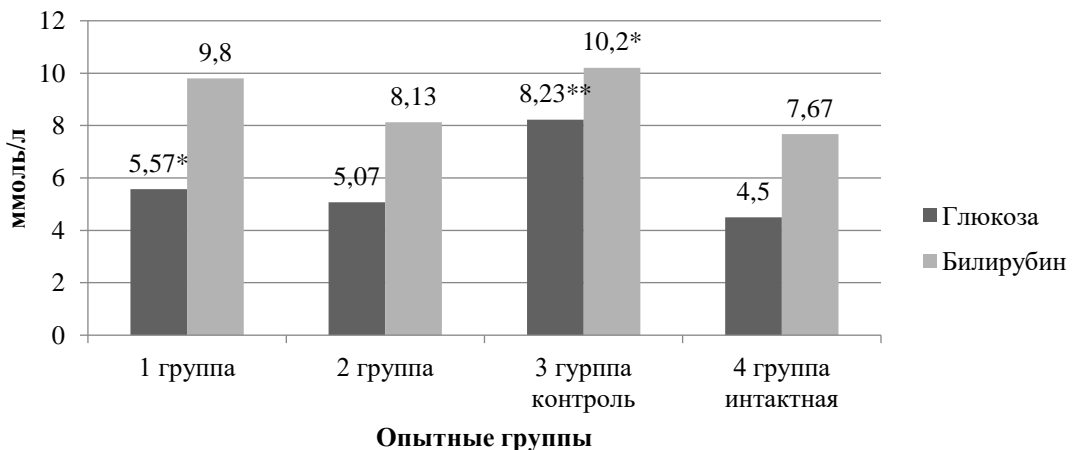


Рис. 2 – Изменение показателей глюкозы и билирубина в сыворотки крови через 24 после введения Твин-80  
Примечание: степень достоверности – \* $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,001$  в сравнении с интактной группой

Действие детергента привело к увеличению общего билирубина в группах с развитием патологии относительно интактной группы на 28 % (1 опытная), на 6 % (2 опытная) и на 33 % (3 контрольная). Концентрация глюкозы у животных 1–3 групп превышала показатели интактных крыс на 17, 6,0 и 73 % соответственно.

### Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали, что введение крысам с экспериментальной гиперлипидемической патологией, вызванной Твин-80, препарата ливазен, обеспечивает снижение интенсивности липолиза и улучшение других составляющих метаболического гомеостаза крови, в частности углеводного и пигментного обмена. При этом экспериментально установлена доза препарата, оказывающая более выраженный терапевтический эффект.

**Конфликт интересов**

Не указан.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Список литературы / References**

1. Алиев А.А. Обмен веществ у жвачных животных / А.А. Алиев // – М.: НИЦ Инженер. – 1997. – 420 с.
2. Аронов Д.М. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / Д.М. Аронов и др. // Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7–40. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.01.0002.
3. Душкин Е.В. Ожирение печени у коров после отела и проблемы сервис–периода / Е.В. Душкин, И. Г. Мундяк // Комбикорма, 2008. – №7. – С. 77.
4. Калюжный И.И. Поражение печени у высокопродуктивных коров при нарушении обмена веществ / И.И. Калюжный, Н.Д. Баринов // Вестник Саратовского ГАУ им. Н.И. Вавилова, 2013. – № 8. – С.7–11.
5. Пупкова, В.И. Гиперлипотеинемия / В.И. Пупкова // – Новосибирск: ЗАО «Вектор–Бест», 2006. – 32 с.
6. Струнин Б.П. Структура лекарственного средства диизопропиламмония дихлората / Б.П. Струнин, А.Т. Губайдуллин, Т.Б. Пахомова и др. // Вестник Казанского технологического университета, 2013. – Т. 16. – № 3. – С. 145–147.
7. Тузиков Ф.В. Изменения фракционного состава липопротеинов сыворотки крови мышей и крыс при липемии, вызванной тритоном WR 1339 / Ф. В. Тузиков, Т. А. Короленко, Н. А. Тузикова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – № 5. – С. 499–502.
8. Удинцев С.Н. Коррекция нарушений функции печени глубокопородных и лактирующих коров препаратом гутитон / С.Н. Удинцев, Т.П. Жилиякова // Ветеринария, 2009. – № 12. – С. 67–73.
9. Шмаров А.Т. Проблема высокопродуктивного молочного скота / А.Т. Шмаров // РацВетИнформ. – 2007. – №2. – С.32–33.
10. Dumortier G. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics / G. Dumortier, J.L. Grossiord, F. Agnely et al. // Pharm. Res. – 2006. – 23 (12). – 2709–2728.
11. Fredericson D.S. A system for phenotyping hyperlipidemia / D.S. Fredericson, R.S. Lee // Circulation. 1965;31:321 – 327.
12. Kapourchali, F. R. Animal models of atherosclerosis / F. R. Kapourchali, G. Surendiran, L. Chen et al. // World J. Clin. Cases. – 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 126–132.
13. Tuzikov F.V. General model to describe the structure and dynamic balance between different human serum lipoproteins and its practical application / F.V. Tuzikov, N.A. Tuzikova, R.V. Galimov et al. // Med. Sci. Monit. 2002. – 8 (6). – 79–88.

**Список литературы на английском языке / References in English**

1. Aliev A.A. Obmen veshhestv u zhvachnyh zhivotnyh [Metabolism in ruminants] / A.A. Aliev // – М.: NIC Inzhener. – 1997. – 420 p. [in Russian]
2. Aronov D.M. Ateroskleroz i dislipidemii. Diagnostika i korekcija narushenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i lechenija ateroskleroza [Atherosclerosis and dyslipidemia. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis] / D. M. Aronov et al. // Rossijskie rekomendacii, VII peresmotr. 2020;1(38): 7 – 40. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.01.0002. [in Russian]
3. Dushkin E.V. Ozhirenie pecheni u korov posle otela i problemy servis–perioda [Liver obesity in cows after calving and service period problems] / E.V. Dushkin, I. G. Mundjak // Kombikorma, 2008. – №7. – P. 77. [in Russian]
4. Kaljuzhnyj I.I. Porazhenie pecheni u vysokoproduktivnyh korov pri narushenii obmena veshhestv [Liver damage in highly productive cows with metabolic disorders] / I.I. Kaljuzhnyj, N.D. Barinov // Vestnik Saratovskogo GAU im. N.I. Vavilova, 2013. – № 8. – P.7–11. [in Russian]
5. Pupkova, V.I. Giperlipoproteinemija [Hyperlipoproteinemia] / V.I. Pupkova // – Novosibirsk: ZAO «Vektor–Best», 2006. – 32 p. [in Russian]
6. Strunin B.P. Struktura lekarstvennogo sredstva diizopropilammonija dihloroacetata [Drug structure of diisopropylammonium dichloroacetate] / B.P. Strunin, A.T. Gubajduillin, T.B. Pahomova et al. // Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta. 2013. – Vol. 16. – № 3. – P. 145–147. [in Russian]
7. Tuzikov F.V. Izmenenija frakcionnogo sostava lipoproteinov syvorotki krovi myshej i krysv pri lipemii, vyzvannoj tritonom WR 1339 [Changes in the fractional composition of blood serum lipoproteins in mice and rats in lipemia caused by triton WR 1339] / F. V. Tuzikov, T. A. Korolenko, N. A. Tuzikova et al. // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. – 2010. – № 5. – P. 499–502. [in Russian]
8. Udincev S.N. Korekcija narushenij funkcii pecheni glubokostel'nyh i laktirujushih korov preparatom gutiton [Correction of liver dysfunctions in deeply pregnant and lactating cows with gutiton drug] / S.N. Udincev, T.P. Zhiljakova // Veterinarija, 2009. – № 12. – P. 67–73. [in Russian]
9. Shmarov A.T. Problema vysokoproduktivnogo molochnogo skota [The problem of highly productive dairy cattle] / A.T. Shmarov // RacVetInform. – 2007. – №2. – P. 32–33. [in Russian]
10. Dumortier G. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics / G. Dumortier, J.L. Grossiord, F. Agnely et al. // Pharm. Res. – 2006. – 23 (12). – 2709–2728.
11. Fredericson D.S. A system for phenotyping hyperlipidemia / D.S. Fredericson, R.S. Lee // Circulation. 1965;31:321 – 327.
12. Kapourchali, F. R. Animal models of atherosclerosis / F. R. Kapourchali, G. Surendiran, L. Chen et al. // World J. Clin. Cases. – 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 126–132.
13. Tuzikov F.V. General model to describe the structure and dynamic balance between different human serum lipoproteins and its practical application / F.V. Tuzikov, N.A. Tuzikova, R.V. Galimov et al. // Med. Sci. Monit. 2002. – 8 (6). – 79–88.