

ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АМИТРИПТИЛИНА И ПРОФЛУЗАКА НА МОДЕЛИ ИНДУЦИРОВАННОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У СПОНТАННО ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЖИВОТНЫХ

Успенский Ю. П.^{1,2}, Балуква Е. В.², Макаров В. Г.³,
Макарова М. Н.³, Ковалева М. А.³

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Балуква Екатерина Владимировна,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 191014.
E-mail: balukova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 12.11.2018
и принята к печати 14.02.2019.

Резюме

Актуальность. Прямое патофизиологическое воздействие депрессии на компоненты метаболического синдрома (МС) приводит к развитию факторов риска атеросклероза. Применение антидепрессантов минимизирует опасные для жизни клинические проявления ишемической болезни сердца и формирование патологического стереотипа пищевого поведения.

Цель. Изучение специфической активности антидепрессантов на индуцированный метаболический синдром у спонтанно гипертензивных животных.

Материалы и методы. Работа выполнена на крысах (самцы линии SHR). Интактная группа находилась на стандартном рационе, контрольная и группы, получавшие препараты (амитриптилин и профлузак внутривенно по 16,2 мг/кг и 1,7 мг/кг соответственно, один раз в день на протяжении пяти недель), — на рационе «диета кафетерия».

Результаты. При индукции МС в группах, получавших рацион «диета кафетерия», происходило увеличение массы тела на 5 % по отношению к интактным животным, уровня глюкозы натощак — более $7,2 \pm 0,9$ ммоль/л, тенденция к увеличению уровня холестерина (ХС) в сыворотке крови более — $2,0 \pm 0,1$ ммоль/л. На фоне применения исследуемых препаратов наблюдалось статистически значимое снижение потребления корма на 77 и 59 % и снижение массы тела по отношению к контрольной группе на 10 и 8 % соответственно. Достоверной динамики показателей глюкозотолерантного теста (ГТТ), ХС, триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на фоне применения антидепрессантов не отмечалось.

Заключение. Отмечен выраженный антибулимический эффект исследуемых препаратов, проявляющийся в снижении потребления корма, уменьшении массы тела. Положительной динамики на углеводный и липидный обмены, показатели артериального давления (АД), поведенческую активность животных не наблюдалось.

Ключевые слова: метаболический синдром, гипергликемия, ожирение, амитриптилин, профлузак, крыса.

Для цитирования: Успенский Ю.П., Балуква Е.В., Макаров В.Г. и соавт. Изучение специфической активности амитриптилина и профлузака на модели индуцированного метаболического синдрома у спонтанно гипертензивных животных. *Трансляционная медицина*. 2019;6(1): 58–68.

THE STUDY OF THE SPECIFIC ACTIVITY OF AMITRIPTILIN AND PROFLUZAK ON A MODEL OF INDUCED METABOLIC SYNDROME IN SPONTLY HYPERTENSIVE ANIMALS

Uspenskiy U. P.^{1,2}, Balukova E. V.², Makarov V. G.³,
Makarova M. N.³, Kovaleva M. A.³

¹Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ZAO St. Petersburg Institute of Pharmacy, St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Balukova Ekaterina V.,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
L'va Tolstogo str. 6/8, Saint Petersburg,
Russia, 197022.
E-mail: balukova@yandex.ru

Received 12 November 2018; accepted 14 February 2018.

Abstract

Background. The direct pathophysiological effects of depression on the components of MS lead to the development of atherosclerosis risk factors. The use of antidepressants minimizes life-threatening clinical manifestations of coronary artery disease and the formation of a pathological stereotype of eating behavior.

Objective. To study the specific activity of antidepressants on induced metabolic syndrome in spontaneously hypertensive animals.

Design and methods. Work performed on rats (males line SHR). The intact group was on a standard diet, the control group and the groups that received the drugs (amitriptyline and intraludial vaccine, 16.2 mg/kg and 1.7 mg/kg respectively, once a day for five weeks) — on the “cafeteria diet”.

Results. With the induction of MS in the groups receiving the diet “cafeteria diet” there was an increase in body weight by 5 % relative to intact animals, fasting glucose levels exceeding 7.2 ± 0.9 mmol/l, a tendency to an increase in serum cholesterol (CS) blood more than 2.0 ± 0.1 mmol/l. Against the background of the use of the studied drugs, there was a statistically significant reduction in feed intake by 77 and 59 % and a decrease in body weight relative to the control group by 10 and 8 % respectively. Significant dynamics of indicators of GTT, cholesterol, TG, LDL and HDL with the use of antidepressants was not observed.

Conclusion. A pronounced anti-bulimic effect of the studied drugs, manifested in a decrease in feed intake, a decrease in body weight, was noted. Positive dynamics on carbohydrate and lipid exchanges, indicators of blood pressure, behavioral activity of animals was not observed.

Key words: metabolic syndrome, hyperglycemia, obesity, amitriptyline, profluzak, rat.

For citation: Uspenskiy UP, Balukova EV, Makarov VG et al. The Study of the Specific Activity of Amitriptyline and Profluzak on a Model of Induced Metabolic Syndrome in Spontly Hypertensive Animals. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(1): 58–68. (In Russ.)

Список сокращений:

АД — артериальное давление; ГТТ — глюкозотолерантный тест; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; МС — метаболический синдром; ТГ — триглицериды; ХС — холестерин.

Введение

На сегодняшний день распространенность метаболического синдрома (МС) продолжает расти, однако его причины и патогенез остаются во многом неясными [1]. Практически все составляющие МС являются строго установленными факторами

риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а их сочетание многократно ускоряет их развитие и прогрессирование [2]. Однако до настоящего времени нет единого мнения о первопричине нарушений обмена веществ в патогенезе МС. В качестве таковой большинством авторов признается инсулинорезистентность, которая запускает прогрессивно протекающий круг событий, приводящих к появлению, прежде всего, сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с тем активное изучение собственно соматической составляющей МС и факторов, ассоциированных с образом жизни, в большинстве случаев протекает при игнорировании психосоматической составляющей, что резко снижает эффективность превентивных мероприятий [3]. Признано наличие биологического субстрата общего для депрессии и инсулиннезависимого сахарного диабета, заключающегося в гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с усилением выработки кортизола, а также количества нейронов, секретирующих кортикотропин-рилизинг-фактор. Концентрации кортизола в плазме прямо коррелирует с тяжестью депрессии, а хроническая гиперкортизолемиа приводит к формированию инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, гиперпродукции стероидов, гипергликемии, гиперхолестеринемии, повышающих риск сердечно-сосудистых осложнений [4].

Таким образом, прямое патофизиологическое воздействие депрессии на сердечно-сосудистую систему приводит к развитию факторов риска атеросклероза. Применение антидепрессантов минимизирует опасные для жизни клинические проявления ишемической болезни сердца и формирование патологического стереотипа пищевого поведения [5].

Целью исследования явилось изучение специфической активности амитриптилина и профлуза-

ка на индуцированный МС у спонтанно гипертензивных животных.

Материалы и методы

Работа выполнена на крысах (самцы линии SHR), полученных из питомника лабораторных животных РАН Институт физиологии им. И. П. Павлова. Длительность акклиматизационного периода для всех животных составила 14 дней. Данные, полученные в этот период, характеризуют базовый уровень измеряемых показателей. До начала эксперимента все животные находились на стандартном рационе в течение 7 дней. В последний день 1-й недели были сформированы экспериментальные группы, каждая из которых включала две подгруппы по 4 головы: 1 — контроль артериального давления (АД); 2 — анализ крови (контроль метаболических сдвигов). Данное деление было неизбежным, поскольку забор крови является инвазивной процедурой, ведущей к нарушению целостности сосудистой стенки, что повлечет за собой искажения регистрируемых показателей АД. Интактная группа животных находилась на стандартном рационе, контрольная группа и группы, получавшие препараты исследования, — на рационе «диета кафетерия», сбалансированном в соответствии с Current Protocols in Pharmacology (2005) Animal Models of Disease (Contributed by Petter Hedlund, Kenshi Matsumoto, Karl-Erik Andersson), содержащем 25–35 % жиров и 25–30 % легкоусвояемых углеводов в дополнение к стандартному рациону грызунов (табл. 1) [6]. С первого дня 13-й недели началось введение экспериментальных препаратов на фоне соблюдения «диеты кафетерия».

Введение исследуемых препаратов осуществляли внутривентрикулярно по 16,2 мг/кг и 1,7 мг/кг соответственно один раз в день утром на протяжении

Таблица 1. Фактическая «диета кафетерия» в сравнении с рационом вивария

Продукт	Калорийность, в день на 1 животное	Масса продукта, в день на 1 животное
Стандартный корм	25,7	8,3
Батон нарезной	21,6	8,2
Печенье витаминизированное «Юбилейное утреннее шоколадное»	21,6	4,7
Чипсы картофельные «Вологодские»	21,6	3,9
Крекер со вкусом сыра «Monster Munch»	21,6	4,3
Шоколад «Особый»	21,6	4,0
Итого	108 + 25,7	33,4

Таблица 2. Схема эксперимента на лабораторных крысах линии SHR

Номер группы	Количество животных	Описание группы	Доза, мг/кг	Рацион
1	4 + 4	Интактная — SHR (позитивный контроль)	0	Стандарт
2	4 + 4	Контрольная — SHR (негативный контроль)	0	«Диета кафетерия»
3	4 + 4	Амитриптилин	16,2	«Диета кафетерия»
4	4 + 4	Профлузак	1,7	«Диета кафетерия»

Таблица 3. Схема эксперимента и регистрируемые показатели

Регистрируемые показатели	Недели эксперимента													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	Введение препаратов, недели*													
	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1
Стандартная диета	X	X												
«Диета кафетерия»			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Введение препаратов													X	X
Контроль АД	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Масса тела	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Глюкоза		X										X	X	X
Глюзотолерантный тест		X										X	X	X
ОХС, ТГ, ХС ЛПНП		X										X		X
Тест «открытое поле»		X										X	X	X
Тест «темно-светлая камера»		X										X	X	X
Оценка висцерального жирового депо														X
Масса надпочечников														X
Морфология адипоцитов														X

Примечание: * — здесь и далее указаны недели эксперимента, дополнительно в скобках будут указаны недели введения препаратов, например 13 (1).

пяти недель. Контрольная группа получала плацебо — вода дистиллированная в объеме 1 мл. Дозы исследуемых препаратов приведены в таблице 2.

Схема эксперимента и регистрируемые параметры приведены в таблице 3.

Таким образом, у животных оценивали массу тела, АД — еженедельно; уровень глюкозы, ХС, ТГ, ХС-ЛПНВ, ХС-ЛПВП — на 2, 12, 14-й неделях эксперимента, ГТТ — на 12-й неделе (до начала введения исследуемых препаратов), когда происходило развитие патологии, также на 13-й и 14-й не-

делях во время введения исследуемых препаратов на фоне сформированной патологии. В последний день 14-й недели проводили оценку всех показателей с последующей эвтаназией животных и дополнительной оценкой висцерального жирового депо, морфометрией адипоцитов и морфометрией печени.

Взвешивание животных проводили на механических весах серии ВЛКТ – 5 (ГОСТ 24104–88). Предел взвешивания — 3/1,5 кг, цена деления — 0,5/1 г, класс точности — средний.

Определение уровня глюкозы проводили при помощи глюкометра OneTouch Horizon фирмы «Lifescan» (США). Метод определения глюкозы электрохимический, на основе биосенсорного глюкооксидазного принципа. Линейный диапазон измерения 1,1–33,3 ммоль/л.

ГТТ проводили натощак (после 12 часов голодания), оценивали начальный уровень глюкозы. Затем животным внутривенно вводили раствор глюкозы, приготовленный из расчета 75 мг/кг массы тела человека. Далее концентрацию глюкозы определяли через 30, 60 и 90 мин при помощи глюкометра OneTouch Horizon фирмы «Lifescan» (США).

Для определения липидного спектра (ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП) у животных из хвостовой вены отбирали не менее 700 мкл цельной крови. После чего пробы центрифугировали в течение 10 минут со скоростью 3000 об/мин. В полученной сыворотке проводили определение показателей липидного спектра при помощи биохимических методов с использованием соответствующих тест-наборов фирмы «BioSystems» (Испания) на биохимическом автоматическом анализаторе А-25.

При подготовке животного к процедуре измерения АД были использованы нагревательные пластины для создания температуры комфорта и минимализации стрессорных влияний при фиксации животного в рестрейнере. Измерительный прибор и нагревательные пластины включались за 30–60 минут до начала базовых измерений АД перед введением препарата. Одновременно четыре животных из группы помещались в фиксирующие домики, располагались на поверхности нагревательной пластины, покрытой слоем из 5–10 бумажных салфеток с целью гигиены и для исключения непосредственного контакта нагревательных элементов с материалом фиксирующего домика. Для создания комфортного освещения помещенные на пластину животные накрывались хлопчатобумажной плотной материей и находились в таких условиях 10–15 минут. После подготовительного этапа одно из животных в рестрейнере помещалось на отдельный нагревательный столик ($t = 37 \pm 10$ °С), накрывалось плотной тканью, в течение 3-х минут акклиматизировалось в данных условиях. На проксимальный отдел хвоста налагалась нагнетательная манжета со встроенным датчиком, ниже — ультразвуковой датчик измерения АД. После фиксации манжеты и датчиков в персональном компьютере открывалось окно программы LabChart 7. Воздух в манжету нагнетался после нажатия кнопки «Start/stop» в системе измерения АД у крыс (AD Instruments, Австралия). Прибор сертифицирован по правилам Good Laboratory Practice (GLP).

Для определения общей массы висцерального жира непосредственно после эвтаназии был отобран материал из мезентериальной, эпидидимальной и параренальной областей. Для определения средней площади адипоцитов материал из эпидидимальной области фиксировали в 10 %-ом растворе нейтрального забуференного формалина, обезжизняли в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Изготавливали препараты с толщиной среза 4–6 мкм и окрашивали гематоксилин-эозином. Измерение площади адипоцитов производили с помощью программного обеспечения Видео-Тест-Размер. С помощью микроскопа Axio scope A1 и цифровой камеры AxioCam ICc 1 (Karl Zeiss, Германия) выполняли 15 микрофотографий жировой клетчатки от одного животного.

Оценка влияния препаратов на поведение животных в новых (стрессогенных) условиях и условиях переменной стрессогенности (при свободном выборе комфортных условий) проводилась при помощи установки «открытое поле» и «темно-светлая камера». Тест «открытое поле» позволяет оценить выраженность и динамику отдельных поведенческих элементов, уровень эмоционально-поведенческой реактивности животного, стратегию исследовательского/оборонительного поведения, привыкание. Проводилась оценка таких показателей, как общее число вертикальных стоек (сумма пристеночных и центральных стоек), количество пересечений квадратов, наличие болюсов и мочеиспусканий. Установка «темно-светлая камера» позволяет оценить предпочтение темноты/света, выраженность и динамику поведения «выглядывания», привыкание. В данном тесте регистрируются следующие параметры: время нахождения животного в светлой камере, время нахождения животного в темной камере, количество переходов из темной камеры в светлую, время пребывания животного в светлой камере до первого перехода в темную камеру.

Результаты исследования

При индукции МС в группах, получавших рацион «диета кафетерия», происходило статистически значимое увеличение массы тела к концу эксперимента на 5 % по отношению к интактным животным. На фоне применения исследуемых препаратов наблюдалось статистически значимое снижение массы тела по отношению к контрольной группе к концу эксперимента на 10 % и 8 % соответственно, что связано с подавлением аппетита в результате усиления серотонинергической передачи в пищевом центре и снижением потребления корма. В группе, получавшей препарат Профлузак,

Таблица 4. Динамика массы тела экспериментальных животных на фоне применения исследуемых препаратов, г, $M \pm m$

Неделя	Экспериментальные группы			
	Интактная n = 8**	Контроль n = 8	Амитриптилин n = 8**	Профлузак n = 8**
1	396 ± 3	390 ± 2	390 ± 3	393 ± 3
12	401 ± 3	420 ± 2°	422 ± 4°	423 ± 4°
13(1)	401 ± 3	422 ± 2°	398 ± 4×	403 ± 4×
14(2)	401 ± 3	425 ± 2°	383 ± 7×	391 ± 3°×

Примечания: ° — различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$); × — различия статистически значимы по сравнению с группой контроль ($p < 0,05$); ** — здесь и далее в интактной группе с 13-й недели эксперимента — 7 животных; в группе, получавшей амитриптилин, с 8-й недели — 7 животных, с 13-й недели — 3 животных; в группе, получавшей профлузак, с 14-й недели — 6 животных.

Таблица 5. Динамика систолического АД у животных на фоне применения исследуемых препаратов, мм. рт. ст., $M \pm m$

Неделя	Экспериментальные группы			
	Интактная n = 4	Контроль n = 4	Амитриптилин n = 4***	Профлузак n = 4***
1	192 ± 5	194 ± 5	201 ± 2	199 ± 6
12	214 ± 3	200 ± 3	211 ± 2	203 ± 3
13(1)	206 ± 1	208 ± 7	212 ± 2°	200 ± 1
14(2)	210 ± 1	204 ± 5	210 ± 5°	208 ± 8

Примечания: ° — различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$); *** — здесь и далее в группе, получавшей амитриптилин, с 8-й недели эксперимента — 3 животных, с 13-й недели — 2 животных; в группе, получавшей профлузак, с 14-й недели — 3 животных.

Таблица 6. Динамика диастолического АД у животных на фоне применения исследуемых препаратов, мм. рт. ст., $M \pm m$

Неделя	Экспериментальные группы			
	Интактная n = 4	Контроль n = 4	Амитриптилин n = 4***	Профлузак n = 4***
1	111 ± 4	101 ± 4	106 ± 2	102 ± 6
12	97 ± 2	97 ± 5	101 ± 4	89 ± 3
13(1)	96 ± 2	91 ± 4	94 ± 3	92 ± 2
14(2)	97 ± 2	94 ± 2	95 ± 8	101 ± 6

Примечание: *** $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой.

отмечено статистически значимое снижение массы тела по отношению к интактной группе животных на 3 % к концу эксперимента (табл. 4).

При моделировании МС ожидаемого увеличения систолического (САД) и диастолического АД не наблюдалось. В группе, получавшей амитриптилин,

отмечалось эпизодическое статистически значимое повышение САД, что, вероятнее всего, связано с побочным эффектом препарата, обуславливающим нестабильность гемодинамики (табл. 5, 6).

При применении рациона «диета кафетерия» в группе контроля наблюдалось статистически зна-

чимое увеличение уровня глюкозы натощак, сохраняющееся до конца эксперимента, а также нарушение толерантности к глюкозе, о чем свидетельствуют показатели ГТТ на 12-й неделе эксперимента. На фоне приема исследуемых препаратов нормализации углеводного обмена не происходило (табл. 7, 8).

Таблица 7. Динамика уровня глюкозы в периферической крови экспериментальных животных, ммоль/л, М ± m

Группы	Недели эксперимента			
	2	12	13 (1)	14 (2)
Интактная, n = 4	3,9 ± 0,2	4,4 ± 0,2	3,9 ± 0,3	4,0 ± 0,1
Контроль, n = 4	4,1 ± 0,3	6,9 ± 0,0°	6,8 ± 0,2°	7,2 ± 0,9°
Амитриптилин, n = 4	3,5 ± 0,2	6,8 ± 0,3°	7,1 ± 0,2°	7,3 ± 0,1°
Профлузак, n = 4	3,7 ± 0,2	6,5 ± 0,2°	7,1 ± 0,3°	7,1 ± 0,1°

Примечания: ° — различия статистически значимы по сравнению с интактной группой (p < 0,05); × — различия статистически значимы по сравнению с группой контроль (p < 0,05).

Таблица 8. Динамика ГТТ теста в периферической крови экспериментальных животных, ммоль/л, М ± m

«Диета кафетерия»/ (применение препаратов, недели)	Время наблюдения, мин	Недели эксперимента			
		Интактная, n = 4***	Контроль, n = 4	Амитриптилин, n = 4***	Профлузак, n = 4***
2	0	3,9 ± 0,2	4,1 ± 0,3	3,5 ± 0,2	3,7 ± 0,2
	30	4,8 ± 0,3	5,2 ± 0,2	4,4 ± 0,1	5,0 ± 0,2
	60	5,3 ± 0,3	5,8 ± 0,2	5,2 ± 0,2	5,7 ± 0,2
	90	5,0 ± 0,4	6,2 ± 0,2	5,8 ± 0,2	5,8 ± 0,3
12	0	4,4 ± 0,2	6,9 ± 0,0°	6,8 ± 0,3°	6,5 ± 0,2°
	30	5,6 ± 0,2	7,7 ± 0,3°	7,8 ± 0,2°	7,5 ± 0,2°
	60	6,7 ± 0,2	9,2 ± 0,4°	8,4 ± 0,2°	8,3 ± 0,1°
	90	6,7 ± 0,2	10,7 ± 0,3°	9,4 ± 0,2°×	9,8 ± 0,4°
13 (1)	0	3,9 ± 0,3	6,8 ± 0,2°	7,1 ± 0,2°	7,1 ± 0,3°
	30	4,7 ± 0,3	9,6 ± 0,9°	8,5 ± 0,1°	10,1 ± 1,7
	60	6,5 ± 0,3	10,1 ± 0,6°	9,2 ± 0,1°	12,6 ± 1,3°
	90	6,2 ± 0,1	11,4 ± 1,1°	9,7 ± 0,1°	13,7 ± 1,5°
14 (2)	0	4,0 ± 0,1	7,2 ± 0,9°	7,3 ± 0,1°	7,1 ± 0,1°
	30	4,7 ± 0,2	8,2 ± 0,8°	8,7 ± 0,1°	9,3 ± 0,5°
	60	5,4 ± 0,3	9,2 ± 0,6°	9,5 ± 0,1°	12,1 ± 1,5°
	90	4,6 ± 0,1	8,5 ± 0,6°	9,5 ± 0,2°	12,9 ± 1,9°

Примечания: ° — различия статистически значимы по сравнению с интактной группой (p < 0,05); × — различия статистически значимы по сравнению с группой контроль (p < 0,05).

При анализе липидного спектра наблюдалась тенденция к увеличению уровня ХС в сыворотке крови экспериментальных животных более $2,0 \pm 0,1$ ммоль/л при норме для крыс линии SHR до 2 ммоль/л [7]. Достоверной динамики показателей ХС, ТГ, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП на фоне применения антидепрессантов не отмечалось (табл. 9, 10).

На фоне применения рациона «диета кафетерия» у контрольных животных наблюдалось статистически значимое увеличение массы висцерального жира по отношению к интактной группе. При применении препаратов Амитриптилин и Профлузак масса висцерального жира была статистически значимо меньше по отношению к группе контроля. У контрольных животных не отмечалось статистически значимое увеличение площади адипоцитов по отношению к интактной группе. У животных,

получавших антидепрессанты, не происходило статистически значимых изменений площади адипоцитов (табл. 11). Таким образом, применение рациона «диета кафетерия» способствовало накоплению жира в висцеральном депо за счет активной пролиферации адипоцитов, поскольку статистически значимого увеличения площади адипоцитов не отмечалось.

При анализе поведения в новых условиях у контрольных животных наблюдалось статистически значимое увеличение посещения квадратов по отношению к интактной группе. На фоне применения исследуемых препаратов не отмечалось статистически значимых изменений в поведении животных (табл. 12). При оценке поведения животных в условиях переменной стрессогенности на фоне применения антидепрессантов наблюдалось ста-

Таблица 9. Динамика уровня ХС и ТГ в сыворотке крови экспериментальных животных, ммоль/л, $M \pm m$

Недели эксперимента	Показатели сыворотки крови	Группа			
		Интактная, n = 4***	Контроль, n = 4	Амитриптилин, n = 4***	Профлузак, n = 4***
1	ХС	$1,2 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,3$
	ТГ	$0,70 \pm 0,20$	$0,50 \pm 0,10$	$0,50 \pm 0,10$	$0,90 \pm 0,20$
12	ХС	$1,8 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1$
	ТГ	$1,90 \pm 0,20$	$2,20 \pm 0,20$	$2,20 \pm 0,20$	$2,10 \pm 0,04$
14 (2)	ХС	$2,1 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,2$
	ТГ	$1,10 \pm 0,10$	$1,70 \pm 0,40$	$1,70 \pm 0,10$	$1,30 \pm 0,20$

Примечания: ° — различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$); × — различия статистически значимы по сравнению с группой контроль ($p < 0,05$).

Таблица 10. Динамика уровня ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП в сыворотке экспериментальных животных, ммоль/л, $M \pm m$

Группа	Недели эксперимента					
	1		12		14 (2)	
	ЛПНП	ЛПВП	ЛПНП	ЛПВП	ЛПНП	ЛПВП
Интактная, n = 4***	$0,60 \pm 0,10$	$0,30 \pm 0,04$	$0,60 \pm 0,13$	$0,60 \pm 0,10$	$1,1 \pm 0,2$	$0,50 \pm 0,10$
Контроль, n = 4	$0,60 \pm 0,20$	$0,30 \pm 0,10$	$0,40 \pm 0,10$	$0,60 \pm 0,02$	$1,1 \pm 0,2$	$0,70 \pm 0,02$
Амитриптилин, n = 4***	$0,30 \pm 0,04$	$0,40 \pm 0,06$	$0,40 \pm 0,10$	$0,60 \pm 0,03$	$1,2 \pm 0,2$	$0,50 \pm 0,03$
Профлузак, n = 4***	$0,60 \pm 0,30$	$0,30 \pm 0,10$	$0,50 \pm 0,10$	$0,70 \pm 0,04$	$1,0 \pm 0,2$	$0,60 \pm 0,10$

Примечания: ° — различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$); × — различия статистически значимы по сравнению с группой контроль ($p < 0,05$).

статистически значимое уменьшение количества переходов из светлой камеры в темную по отношению к контрольным животным, а также снижение времени нахождения животных в светлой камере до первого перехода в темную по отношению к интактной группе животных (табл. 13). Полученные данные вероятно связаны с использованием препаратов Амитриптилин и Профлузак в максимальных суточных дозах, что привело к развитию побочных или токсических эффектов исследуемых препаратов на центральную нервную систему.

Обсуждение и заключение

При моделировании МС с применением высококалорийного рациона «диета кафетерия» на спонтанно гипертензивных животных удалось получить патологию по клиническим показателям близкую к МС у человека. Полученное состояние

у животных сопровождалось высоким САД, устойчивой гипергликемией, висцеральным ожирением.

В ходе эксперимента отмечен выраженный антибулимический эффект исследуемых препаратов Амитриптилина и Профлузака, что проявилось в снижении потребления корма на 77 % и 59 % соответственно. На фоне применения антидепрессантов отмечалось уменьшение массы тела на 10 % и 8 % соответственно. Вместе с тем исследуемые препараты не оказали нормализующего эффекта на углеводный и липидный обмен, показатели АД, а также на поведенческую активность животных в условиях развития МС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Таблица 11. Биометрические показатели липидного обмена

Группа	Массовый коэффициент висцерального жира	Площадь адипоцитов, мм ²
Интактная, n = 8**	2,16 ± 0,15	0,044 ± 0,004
Контроль, n = 8**	4,49 ± 0,28°	0,050 ± 0,005
Амитриптилин, n = 8**	2,36 ± 0,45×	0,037 ± 0,003
Профлузак, n = 8**	2,61 ± 0,30×	0,050 ± 0,002

Примечания: ° — различия статистически значимы по сравнению с интактной группой (p < 0,05); × — различия статистически значимы по сравнению с группой контроль (p < 0,05).

Таблица 12. Динамика поведения экспериментальных животных в «открытом поле», М ± m

Регистрируемые показатели	Недели эксперимента	Группы			
		Интактная, n = 8**	Контроль, n = 8	Амитриптилин, n = 8**	Профлузак, n = 8**
Число всех вертикальных стоек	2	14 ± 3	16 ± 3	17 ± 2	17 ± 2
	12	13 ± 3	16 ± 2	18 ± 3	18 ± 2
	13 (1)	11 ± 3	13 ± 3	5 ± 4	7 ± 2
	14 (2)	8 ± 2	9 ± 2	10 ± 5	8 ± 1
Посещения квадратов	2	31 ± 5	36 ± 5	40 ± 4	41 ± 4
	12	27 ± 4	36 ± 6	42 ± 4°	41 ± 4°
	13 (1)	27 ± 4	45 ± 7	29 ± 15	35 ± 5
	14 (2)	22 ± 7	38 ± 5	38 ± 12	47 ± 5°

Примечания: ° — различия статистически значимы по сравнению с интактной группой (p < 0,05); × — различия статистически значимы по сравнению с группой контроль (p < 0,05).

Таблица 13. Динамика поведения экспериментальных животных в «темно-светлой камере»,
M ± m

Регистрируемые показатели	Недели эксперимента	Экспериментальные группы			
		Интактная, n = 8**	Контроль, n = 8	Амитриптилин, n = 8**	Профлузак, n = 8**
Время нахождения в светлой камере	2	136 ± 18	123 ± 14	156 ± 8	123 ± 9
	12	108 ± 18	109 ± 13	130 ± 16	97 ± 6
	13 (1)	82 ± 19	91 ± 15	63 ± 19	83 ± 21
	14 (2)	80 ± 13	67 ± 8	78 ± 15	81 ± 26
Время нахождения в темной камере	2	164 ± 18	178 ± 14	144 ± 8	177 ± 9
	12	193 ± 18	192 ± 13	170 ± 16	203 ± 6
	13 (1)	218 ± 19	209 ± 15	237 ± 19	217 ± 21
	14 (2)	220 ± 13	233 ± 8	222 ± 15	219 ± 26
Количество переходов	2	7 ± 1	7 ± 1	9 ± 1	8 ± 1
	12	6 ± 1	8 ± 1	7 ± 1	7 ± 1
	13 (1)	6 ± 1	7 ± 1	4 ± 1×	4 ± 1×
	14 (2)	6 ± 1	8 ± 1	5 ± 1×	5 ± 1×
Время нахождения в светлой камере до первого посещения темной камеры	2	22 ± 3	18 ± 4	33 ± 10	27 ± 3
	12	29 ± 6	19 ± 5	30 ± 10	14 ± 3
	13 (1)	21 ± 3	14 ± 6	10 ± 2°	11 ± 3°
	14 (2)	10 ± 4	4 ± 1	13 ± 9	6 ± 2

Примечания: ° — различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$); × — различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Список литературы / References:

- Uspensky YuP, Balukova EV. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. Training Manual for Doctors. St. Petersburg: Tactic-Studio, 2014. p.27. In Russian [Успенский Ю. П., Балукова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. Учебно-методическое пособие для врачей. СПб.: Тактик-Студио, 2014. с. 27].
- Oganov RG, Perova NV, Metelskaya VA. The Combination of the Components of the Metabolic Syndrome is Associated with a High Risk of Atherosclerotic Diseases. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika=Cardiovascular Therapy and Prevention. 2004;3(1): 56–59. In Russian [Оганов Р. Г., Перова Н. В., Метельская В. А. Сочетание компонентов метаболического синдрома связано с высоким риском атеросклеротических заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004;3(1): 56–59].
- Simanenko VI, Uspensky YuP. From the Theory of Psychosomatic Medicine to Therapeutic Practice. Medline-Express. 2006;4(187):3–7. In Russian [Симаненков В. И., Успенский Ю. П. От теории психосоматической медицины — к терапевтической практике. Медлайн-экспресс. 2006;4(187):3–7].
- Ozdoeva LD, Nebieridze DV, Pogosova GV. Interrelation of Risk Factors of Atherosclerosis and Anxiety-depressive States in Men from Unorganized Population. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika=Cardiovascular therapy and prevention. 2003;1:59–64. In Russian [Озоева Л. Д., Небиеридзе Д. В., Погосова Г. В. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза и тревожно-депрессивных состояний у мужчин из неорганизованной популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003;2(1):59–64].
- Manuck SB, Olsson G, Hjemdahl P et al. Does Cardiovascular Reactivity to Mental Stress Have Prognostic Value in Postinfarction Patients? A Pilot Study. Psychosom Med. 1992;54(1):102–108.
- Hedlund P, Matsumoto K, Andersson K. Animal Models of Erectile Dysfunction. Current Protocols in Pharmacology. 2005. 29: 5.41.1-5.41.22.
- Malinin ML, Tikhomirova EI, Obukh LB et al. Sexual Differences in Blood Biochemical Parameters in Different Types of Laboratory Animals. News of Saratov University. New series. Series: Chemistry. Biology. Ecology=Izvestija Saratovskogo universiteta. Novaja serija. Serija: Himija. Biologija. Jekologija. 2008;7(1):51–54. In Russian [Малинин М. Л., Тихомирова Е. И., Обух Л. Б. и др. Половые различия по биохимическим показателям крови у разных видов лабораторных животных. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2008;8(1):51–54].

Информация об авторах:

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. В. А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Балукова Екатерина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Макаров Валерий Геннадьевич, д.м.н., профессор, генеральный директор ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»;

Макарова Марина Николаевна, д.м.н., заместитель директора по науке ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»;

Ковалева Мария Александровна, к.б.н., руководитель научно-методической группы, ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации».

Author information:

Uspensky Yury P., PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy n.a. prof. V.A. Valdmana Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Professor of the Department of Internal Diseases Faculty of Dentistry Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Balukova Ekaterina V., MD, PhD, Assistant professor of the Department of Internal Diseases of the Faculty of Dentistry Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Makarov Valery G., PhD, Professor, General Director of St. Petersburg Institute of Pharmacy;

Makarova Marina N., PhD, Deputy Director for Science of St. Petersburg Institute of Pharmacy;

Kovaleva Maria A., PhD, Head of the Scientific and Methodological Group of St. Petersburg Institute of Pharmacy.