

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІЛ-1 НА ПЕРЕБІГ ІНСУЛІННЕЗАЛЕЖНОГО ДІАБЕТУ У ЩУРІВ

Щокіна К.Г., Белік Г.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) є однією з глобальних медико-соціальних проблем ХХІ століття та визначений ВООЗ як неінфекційна пандемія. За даними Міжнародної федерації діабету, в 2018 р. в світі діагностовано ЦД в 400 млн. осіб. Прогнозується, що у 2035 р. загальна чисельність страждаючих на ЦД збільшиться і досягне 592 млн. осіб, при цьому понад 90% з них матимуть ЦД II типу. За останні 10 років кількість хворих на ЦД в Україні зросла більш ніж у 1,5 разу і становить понад 1,3 млн хворих.

Згідно сучасних уявлень про патогенез ЦД II типу, одну з провідних ролей у розвитку захворювання відіграють прозапальні цитокіни, а саме інтерлейкін-1 (ІЛ-1). ІЛ-1 бере участь в розвитку запалення та формуванні інсулінорезистентності, гальмує секрецію інсуліну, що викликає пригнічення утилізації глюкози тканинами і депресію глікогеноутворення. Цитокінові порушення також відіграють провідну роль у розвитку ускладнень ЦД. Так, ІЛ-1 сприяє збільшенню синтезу амілоїду А печінкою, що призводить до збільшення рівня вільних жирних кислот та підвищенню рівня ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і низької щільності (ЛПНЩ). Паралельно знижується синтез ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Амілоїд А заміщає в ЛПВЩ амінопротеїни А1, що збільшує зв'язування ліпопротеїду макрофагами і прискорює їх міграцію з печінки. При цьому відбувається накопичення жирових макрофагів, які мають виражену тенденцію до адгезії на судинній стінці.

Мета роботи. Експериментальне вивчення впливу рекомбінантного антагоніста рецепторів ІЛ-1 ралейкіну на основні показники ліпідного обміну на тлі модельного діабету у щурів.

Методи дослідження. Модельну патологію відтворювали за допомогою одноразового внутрішньоочеревинного введення білим безпородним щурам стрептозотоцину в дозі 65 мг/кг через 15 хв після внутрішньоочеревинного введення нікотинаміду в дозі 230 мг/кг. В якості референс-препаратів було обрано метформін та анакінра. Досліджувані речовини вводили в профілактично-лікувальному режимі с 1 доби відтворення модельної патології протягом 28 діб 1 раз на добу: ралейкін в дозі 7 мг/кг та анакінра в дозі 8 мг/кг – підшкірно, метформін в дозі 30 мг/кг – внутрішньощлунково. На 28 добу дослідження тварин виводили з експерименту в стані евтаназії та збирали кров для біохімічних досліджень. В сироватці крові тварин визначали рівень холестеролу (ХС), тригліцеридів (ТГ), ЛПВЩ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ, вміст С-реактивного білка (С-РБ) та ТБК-активних продуктів (ТБК-АП).

Основні результати. Розвиток модельного діабету у щурів супроводжувався порушенням ліпідного обміну, що підтверджено порушеннями його основних показників. Так, на 28 добу експерименту вміст ХС в сироватці крові тварин контрольної патології достовірно збільшився в 1,6 разу, вміст ЛПДНЩ – в 2,2 разу, ЛПНЩ – в 2,3 разу, ТГ – в 1,8 разу порівняно з

аналогічними показниками в крові тварин групи інтактного контролю. Одночасно рівень ЛПВЩ достовірно знизився в 1,9 разу.

Застосування досліджуваних речовин сприяло відновленню основних показників ліпідного обміну. На тлі ралейкіну рівень ХС та ТГ в сироватці крові тварин достовірно знизився у півтори рази, рівень ЛПДНЩ – в 1,7 разу, ЛПНЩ – в 1,6 разу, вміст ЛПВЩ виріс в 1,8 разу порівняно з показниками в групі контрольної патології. Введення анакінра сприяло достовірному зниженню вмісту ХС в сироватці крові щурів в 1,4 разу, ЛПДНЩ та ЛПНЩ – в 1,6 разу, ТГ – в 1,5 разу. Рівень ЛПВЩ збільшився в 1,7 разу. Вірогідної різниці між відповідними показниками в групах тварин, які отримували ралейкін та анакінра, не зафіксовано. Введення метформіну викликало достовірне зниження вмісту ХС в сироватці крові щурів в 1,3 разу, ЛПДНЩ та ТГ – в 1,3 разу, ЛПНЩ – в 1,4 разу, вміст ЛПВЩ збільшився в 1,4 разу порівняно з показником тварин групи контрольної патології. При цьому позитивні зміни ЛПДНЩ не були достовірними. За впливом на рівень ЛПВЩ метформін достовірно поступався ралейкіну. Достовірної різниці між дією досліджуваних речовин у впливі на інші показники не спостерігалось. Розвиток модельного діабету також супроводжувався достовірним підвищенням в сироватці крові тварин групи контрольної патології вмісту С-РБ в 2,1 разу та ТБК-АП – в 2,9 разу. Введення анакінра та ралейкіну сприяло достовірному зниженню вмісту С-РБ в сироватці крові тварин в 1,7 та 1,6 разу відповідно, а також зменшувало вміст ТБК-АП в 2,4 разу та 2,8 разу відповідно порівняно з відповідними показниками групи контрольної патології. На тлі метформіну також спостерігалось достовірне зниження вмісту С-РБ та ТБК-АП в 1,7 разу та 1,5 разу відповідно, але при цьому вищезазначені показники достовірно відрізнялись від показників в групах щурів, лікованих ралейкіном та анакінра.

Отже, за нормалізувальним впливом на рівень неатерогенних ліпопротеїдів, С-РБ та ТБК-АП в сироватці крові тварин ралейкін достовірно перевищував дію метформіну та не поступався дії анакінра. За впливом на інші показники ліпідного обміну, а саме, вміст ХС, ТГ, атерогенних ліпопротеїдів ралейкін достовірно не поступався дії референс-препаратів.

Висновки. Таким чином, на моделі стрептозотоцин-індукованого діабету з нікотинамідом у щурів антагоніст рецепторів ІЛ-1 ралейкін відновлював порушення ліпідного обміну, знижував ознаки запалення та сприяв підвищенню активності антиоксидантної системи експериментальних тварин. За вираженістю гіполіпідемічної, гіпохолестеринемічної, протизапальної та антиоксидантної дії ралейкін не поступався рекомбінантному антагоністу рецепторів ІЛ-1 анакінра та перевищував дію метформіну. Поєднання у ралейкіну гіполіпідемічних, антиоксидантних і протизапальних властивостей є дуже цінним для терапії інсулін-незалежного ЦД, оскільки дозволяє впливати одночасно на декілька основних патогенетичних ланок захворювання. Отримані результати роблять ралейкін перспективним препаратом для подальшого доклінічного і клінічного вивчення з метою включення в комплексну терапію ЦД.