

ВПЛИВ ГІПОГЛІКЕМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ЛІПІДНИЙ ОБМІН

Л.М.Малоштан, Б.М.Медведєв, В.П.Хіля*

Національний фармацевтичний університет
Київський національний університет ім. Т.Г.Шевченка*

Ключові слова: гіпоглікемічна активність; цукровий діабет; ліпідний обмін; метформін

Інсулінорезистентність є першим і основним порушенням у патогенезі метаболічного синдрому, а його фармакокорекція, в першу чергу, має бути спрямована на підвищення чутливості тканин до інсуліну і усунення поєднаної патології на його фоні. Одним з порушень є корекція ліпідного обміну — кетоацидозів та ожиріння. У якості гіпоглікемічного препарату був взятий новий синтетичний препарат — похідне бензопірану “Адіахром”. Було вивчено вплив даного препарату на ліпідний обмін у експериментальних тварин з модульованим цукровим діабетом. Встановлено, що адіахром у тварин з гострою інсуліновою недостатністю зменшує рівень холестерину, кетонів та ліпопротеїдів низької щільності. Проведено порівняльний аналіз з відомим бігуанідом — метформіном та встановлено, що адіахром є конкурентоспроможним при лікуванні цукрового діабету II типу середньої важкості за впливом на ліпідний обмін.

Цукровий діабет (ЦД) II типу є найбільш поширеним і прогресуючим ендокринним захворюванням у більшості країн світу. Медико-соціальне значення ЦД визначається не лише його великою поширеністю і тенденцією до подальшого зростання числа хворих, а тим збитком, який ця хронічна хвороба спричиняє, в поєднаній патології серцево-судинних захворювань, нефропатій, ретинопатій та інших захворювань [1].

Головними проявами, що супроводжують ЦД II типу, є: інсулінорезистентність, гіперглікемія, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, порушення властивостей реології крові. Враховуючи те, що інсулінорезистентність є першим і основним порушенням у патогенезі метаболічного синдрому, його фармакокорекція, в першу чергу, має бути направлена на підвищення чутливості тканин до ін-

суліну [3]. Проте асортимент препаратів, що існує на сьогодні, не задовольняє потреб сучасної медицини і вимагає комплексного підходу для профілактики і лікування ЦД II типу. Тому пошук і створення нових оригінальних препаратів є актуальною проблемою.

Метою даного дослідження стало вивчення впливу адіахрому — гіпоглікемічного препарату на ліпідний обмін на тлі експериментального алоксанового діабету у щурів. При ЦД II типу в умовах відносної інсулінової недостатності порушуються по суті всі види обміну речовин, починаючи з вуглеводного. Всі ці обмінні порушення беруть участь у розвитку судинних уражень. Багато авторів розглядають порушення ліпідного обміну в плані розвитку раннього атеросклерозу і мікроангіопатій [2, 5]. Про це можна судити за рівнем ліпопротеїдів низької і високої щільності (ЛПНЩ, ЛПВЩ),

рівнем холестерину, перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та утворення імунних комплексів та ін. [7].

У зв'язку з цим на експериментальній моделі ЦД проведено порівняльне вивчення впливу адіахрому і метформіну на ліпідний обмін у тварин з врахуванням визначення рівня глікемії, кетонів, ліпопротеїдів і холестерину в сироватці крові.

Об'єктом дослідження був взятий новий синтетичний пероральний препарат — похідне бензопірану, умовно названий “Адіахром”, синтезований на кафедрі органічної хімії КНУ ім. Т.Г.Шевченка під керівництвом чл.-кор. НАН України Хілі В.П. Як препарат порівняння був використаний метформін у дозі 30 мг/кг.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на білих нелінійних щурах масою 200-260 г. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію при природній зміні дня і ночі. Всі процедури і оперативні втручання здійснювали відповідно до “Положення про використання лабораторних тварин у фармакологічних дослідженнях”.

Л.М.Малоштан — доктор біол. наук, професор, завідувачка кафедри біології, фізіології та анатомії людини Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

В.П.Хіля — чл.-кор. НАН України, доктор хім. наук, професор кафедри органічної хімії Київського національного університету ім. Т.Г.Шевченка

Таблиця 1

Вплив адіахрому та метформіну на глікемію та рівень кетонових тіл у крові щурів внаслідок експериментального діабету, n = 30

Строк дослідження, доба	Адідіахром, 30 мг/кг	Метформін, 30 мг/кг	Контроль (діабет)
Глюкоза (моль/л)			
3	11,3±1,09	11,28±0,22	12,01±0,91
5	9,44±0,68	9,55±0,12	11,51±0,81
7	7,75±0,47*	6,54±0,84*	12,03±1,03
11	8,96±0,40*	7,63±0,63*	15,30±3,01
14	7,95±0,80*	7,59±0,29*	15,5±2,01
18	6,21±0,73*	7,35±0,91*	-
21	6,0±0,3*	6,19±0,46*	-
Кетонові тіла (ммоль/л)			
3	3,24±0,26	3,09±0,06	2,29±0,07
5	2,75±0,10	2,02±0,29	2,57±0,04
7	2,93±0,07	2,83±0,09	3,89±0,08
11	1,40±0,08*	2,07±0,11	2,80±0,12
14	1,73±0,09*	1,67±0,18*	3,45±0,13
18	1,62±0,26*	1,30±0,01*	-
21	1,07±0,18*	0,92±0,03*	-

Примітка: * — достовірна різниця у порівнянні з контролем.

Алоксановий діабет викликає підшкірним введенням токсину в дозі 150 мг/кг. В експеримент були залучені 4 групи по 10 щурів: 1-а — інтактна, 2-а група — контрольна патологія (тварини з експериментальним діабетом), 3-я група — тварини, яким внутрішньошлунково вводили адіахром у дозі 15 мг/кг на тлі алоксанового діабету, 4-а група тварин отримувала внутрішньошлунково еквівалентну кількість метформіну в дозі 30 мг/кг. Препарати вводили на другий день після введення алоксану 1 раз на добу натщесерце. Досліджувані показники реєстрували з початку експерименту і до його закінчення (14 днів).

Рівень глюкози в крові визначали за допомогою експрес-аналізатора Super Glucocard II (Agkey, Японія); рівень холестерину — холестерин ФС “ДДС”, ЗАТ “Діакон — ДС”. Рівень ліпопротеїдів визначали набором реактивів для хімічної біохімії для визначення β-ліпопротеїдів у сироватці крові турбодиметричним методом, АТ “РЕАГЕНТ” (Україна), а рівень

кетонових тіл — напівкількісним методом, в основі якого лежить реакція з нітропрусидом.

Всі дослідження проводили на біохімічному аналізаторі-фотометрі “Prite” з використанням мікрокувет.

Отримані результати проаналізували з використанням непараметричних методів аналізу.

Результати та їх обговорення

Метаболічний синдром супроводжується пригніченням гліколітичного процесу і посиленням окиснення ліпідів, що призводить до утворення ацетооцтової кислоти і появи підвищеної кількості кетонових тіл у крові [6, 4].

У комплексній оцінці гіпоглікемічної дії досліджуваних препаратів особливе значення належить їх здатності до нормалізації ацетоацетату в крові. У зв'язку з цим на тлі експериментального алоксанового діабету в динаміці було встановлено, що обидва препарати володіють здатністю відновлювати функцію цього компоненту загального ліпідного обмі-

ну, хоча і відрізняються між собою експозиційними і кількісними характеристиками.

Адідіахром достовірно знижував рівень кетонових тіл у крові на 5-7 добу лікування і знижував його до вихідної величини на 10-14 добу. На десяту добу рівень кетонових тіл у тварин нормалізувався і відповідав 1,73±0,09 (табл. 1).

У той же час дія метформіну в еквівалентній дозі 30 мг/кг носила менш виражений характер. Достовірно зниження рівня кетонових тіл порівняно з контролем у крові тварин було зафіксовано на 7 добу експерименту. Нормалізація рівня кетонових тіл відбувалася до кінця експерименту на 18-21 добу (табл. 1).

Таким чином, експериментально встановлено, що адідіахром на тлі відносної інсулінової недостатності сприяє нормалізації процесів окиснення кетонових тіл.

У продовженні обґрунтування гіполіпідемічної дії адідіахрому було вивчено його вплив на загальні ліпопротеїди і ліпопротеїнові комплекси з низькою щільністю, оскільки вони є головним холестериноприаманним класом ліпопротеїдів людини. Зменшення активності ліпопротеїнази супроводжується підвищенням концентрації ЛПНЩ при ЦД II типу. Це призводить до порушення киснево-транспортної системи крові, розвитку тканинної гіпоксії, утворення ліпідно-білкової ультраплівки на внутрішній поверхні капілярів і, отже, атеросклерозної зміни судин [5, 7].

Вплив адідіахрому на рівень ЛПНЩ показав, що досліджуваний препарат володіє вираженою здатністю нормалізувати рівень ЛПНЩ у крові щурів з експериментальним ЦД. Достовірно зниження, порівняно з контролем, рівня ЛПНЩ спостерігалось вже на 7-у добу введення адідіахрому. До кінця лікування (21-а доба) рівень ЛПНЩ знаходився в межах фізіологічних значень (табл. 2).

Препарат порівняння метформін чинив іншу дію на рівень ЛПНЩ у щурів з алоксановим діабетом. Так, на тлі достовірного зниження ЛПНЩ на п'яту добу

Таблиця 2

Вплив адіахрому та метформіну на рівень холестерину і ліпопротеїдів низької щільності в сироватці крові щурів внаслідок експериментального діабету, n = 30

Строк дослідження, доба	Адіахром, 30 мг/кг	Метформін, 30 мг/кг	Контроль (діабет)
β-ліпопротеїди (г/л)			
3	0,64±0,06	0,67±0,04	0,61±0,03
5	0,58±0,02	0,47±0,12	0,57±0,01
7	0,48±0,01	0,62±0,06	0,79±0,02
11	0,50±0,03*	0,71±0,07	0,90±0,08
14	0,46±0,02*	0,64±0,06*	0,95±0,07
18	0,38±0,04*	0,56±0,04*	-
21	0,39±0,05*	0,56±0,02*	-
Холестерин (ммоль/л)			
3	2,90±0,10	2,60±0,20	2,80±0,04
5	2,40±0,10	2,10±0,10	2,64±0,01
7	1,80±0,05*	2,90±0,10	2,46±0,08
11	1,60±0,04*	2,00±0,03*	2,99±0,07
14	0,90±0,02*	1,80±0,20*	3,04±0,05
18	1,50±0,10*	1,90±0,03*	-
21	1,60±0,09*	1,90±0,04*	-

Примітка: * — достовірна різниця у порівнянні з контролем.

спостерігалось підвищення рівня ЛП на 7-9 майже до контрольного рівня (0,62±0,06 г/л) в контролі відповідно (0,79±0,02 г/л). На 14 добу зафіксовано достовірне зниження цього показника в дослідній групі тварин (табл. 2).

Таким чином, можна зробити висновок, що адіахром проявляє більш виражену дію на тлі експериментального діабету у тварин у порівнянні з метформіном.

Метаболічний синдром супроводжувався підвищенням концентрації холестерину в крові. При тривалому перебігу хвороби холестерин накопичується на стінках кровоносних судин, що призводить до макро- і мікроангіопатій. Порушення обміну холестерину разом з іншими ліпідами є одним з патогенетичних чинників ураження судинної системи при ЦД II типу.

Адіахром у тварин з гострою інсуліновою недостатністю достовірно знижував рівень холестерину в крові впродовж всього експерименту і не поступався за активністю метформіну.

Так, на 5 добу дії препарату рівень холестерину в крові у тварин знизився на 25,5%, на 7-у добу — на 38,8%, на 11-у добу він знаходився в межах фізіологічної норми (табл. 2).

Метформін проявляв аналогічний ефект у експериментальних тварин, проте знижував рівень холестерину менш виражено.

ВИСНОВКИ

Після проведення порівняльної характеристики 2-х гіпоглікемічних препаратів адіахрому і метформіну було встановлено:

1. Синтетичний препарат адіахром проявляє виражену дію на ліпідний обмін на тлі експериментального алоксанового діабету.

2. У дозі 30 мг/кг адіахром сприяє зниженню рівня гіпоглікемії, кетонів тіл і ЛПНЩ у крові на фоні ЦД II типу. Встановлено, що адіахром перешкоджає накопиченню холестерину на стінках кровоносних судин і тим самим проявляє антиатерогенні властивості.

3. Порівняльний аналіз гіпоглікемічного препарату показав, що адіахром має схожий механізм дії з метформіном, впливом на ліпідний обмін, а отже може бути рекомендований в комплексному лікуванні при ЦД II типу і схильності до ожиріння.

ЛІТЕРАТУРА

1. Моїсеєнко Р.О., Паньків В.У. *Стан ендокринологічної служби України та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією.* — К., 2006. — 42 с.
2. Abaira C., Duck Worth W., Mc Carren M. et al. // *J. Diabetes Complications.* — 2003. — Vol. 17. — P. 314-322.
3. Buchanan T.A. // *Diabetes.* — 2007. — Vol. 56 (6). — P. 1502-1507.
4. Ford E.S., Giles W.H., Diets W.H. // *YAMA.* — 2002. — Vol. 287. — P. 356-359.
5. Gaede P., Vedel P., Yensen G.V. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 383-393.
6. Knol M.Y., Twisk Y.W.K., Bukman A.T.F. et al. // *Diabetol.* — 2006. — Vol. 49. — P. 837-845.
7. Wild S., Roglic G., Green A. et al. // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 1047-1053.

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-73. Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 22.09.2009 р.