

## ВПЛИВ АДІАХРОМУ НА СТАН КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ІІ ТИПУ

*Л.М.Малоштан, Б.М.Медведєв, О.А.Щербак*

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: цукровий діабет ІІ типу; коагуляційний гемостаз; фібриноген; протромбіновий індекс*

*Збільшення глікілювання білків супроводжується збільшенням продуктів кінцевого глікозилювання. Це призводить до порушення коагуляції, що проявляється зниженням зсідання крові, фібринолізу, збільшенням вмісту фібриногену. Метою даного дослідження є експериментальне встановлення впливу гіпоглікемічного препарату адіахрому на реологічні показники крові в інтактних щурів і щурів з експериментальним діабетом. Експериментально вивчено вплив нового гіпоглікемічного препарату адіахрому на реологічні властивості крові у нормі та на тлі стрептозотоцинового діабету щурів. Встановлено, що в інтактних тварин одноразове введення адіахрому не чинить впливу на реологічні властивості крові. У щурів з експериментальним діабетом адіахром збільшує тривалість рекальцифікації, знижує рівень фібриногену в крові та протромбіновий час, таким чином знижує мікро- і макроангіопатії у хворих на цукровий діабет ІІ типу.*

Цукровий діабет (ЦД) є фактором ризику розвитку ангіопатій, що є причиною високої інвалідизації і летальності. У відповідності з сучасними даними в патогенезі судинних ускладнень при ЦД ІІ типу, окрім гіперглікемії, недостатності функцій β-клітин, інсулінової резистентності, дисліпідемії, беруть участь додаткові групи факторів ризику — запалення та порушення реологічних властивостей крові [7, 14].

Збільшення глікілювання білків супроводжується збільшенням продуктів кінцевого глікозилювання (КПГ), що ініціюють експресію генів колагену та інших білків капілярної мембрани, які володіють проатерогенними властивостями. Це призводить до порушення коагуляції, що проявляється зниженням зсідання крові, фібринолізу, збільшенням вмісту фібриногену, а також збільшенням експресії активатора тканинного плазміногену та інгібітора активатора плазміногену (ІАП-1 і РАІ-1) [1].

Запалення, яке постійно зустрічається при багатьох хронічних системних захворюваннях, включаючи цукровий діабет, проявляється збільшенням експресії його специфічних маркерів: плазміногену, С-реактивного білка та білка амілоїд-1, а також збільшенням рівня цитокінів (інтерлейкіну, ос-фактора некрозу пухлин та ін.) [8, 13]. Все це свідчить про те, що під час вибору антидіабетичних препаратів треба враховувати не тільки їх цукрознижувальну ефективність, але й екстраглікемічні ефекти (зниження факторів ризику кардіоваскулярних захворювань, вплив на реологічні властивості крові, дисліпідемію) та профіль безпеки [11].

Виходячи з вищевикладеного, метою даного дослідження є експериментальне встановлення впливу гіпоглікемічного препарату адіахрому на реологічні показники крові в інтактних щурів і щурів з експериментальним діабетом.

Адіахром — пероральний синтетичний препарат, похідне бен-

зопірану, синтезований на кафедрі органічної хімії Київського національного університету ім. Т.Г.Шевченка під керівництвом академіка Хілі В.П.

У попередніх роботах була встановлена його гіпоглікемічна активність у дозі 15 мг/кг на тлі стрептозотоцинового діабету у щурів [3].

### Матеріали та методи

Дослідження проводили на 30 білих нелінійних щурах вагою 160-200 г. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію. Всі процедури та операції втручання здійснювались у відповідності до правил "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експерименті та в інших наукових цілях" (м. Страсбург, 1986).

Стрептозотоциновий діабет викликали внутрішньоочеревинним введенням стрептозотину у дозі 65 мг/кг. Адіахром та метформін (референс-препарат) вводили перорально у дозах 15 мг/кг та 50 мг/кг. Терапевтична доза метформіну взята в перерахунок на тварин [5]. В експеримент були залучені 6 груп тварин: 1 група —

Таблиця 1

**Вплив гіпоглікемічних препаратів на показники зсідання крові (коагуляційного гемостазу) (n = 15)**

Показники	Адіахром, 15 мг/кг	Метформін, 50 мг/кг	Інтактні тварини
Час зсідання крові, с	160,0±5,85	155,0±7,01	150,0±6,55
Час рекальцифікації, с	37,5±1,18	35,4±2,05	36,33±1,15
Протромбіновий час, с	15,2±0,55	14,5±0,39	14,17±0,48
Фібриноген, г/л	10,6±0,7	11,0±1,2	11,83±0,6

інтактний контроль, тварини 2 і 3 груп отримували досліджувані препарати адіахром і метформін, 4 група — тварини з експериментальним діабетом, 5 та 6 групи тварин отримували досліджувані препарати на тлі стрептозоточинового діабету.

Показниками I, II і III фаз зсідання крові були: час зсідання, час рекальцифікації плазми, протромбіновий час та визначення кількості фібриногену. Швидкість (час) зсідання крові визначали за Альтгаузеном А.Я. [4] *in vitro*, час рекальцифікації — за методом Бергерхофа з використанням 0,025 М розчину CaCl<sub>2</sub> [6], протромбіновий час визначали за Туголуковим В.М. [6], кількість фібриногену визначали ваговим методом за Рутбергом Р.А. [6].

Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики [2].

**Результати та їх обговорення**

В останні роки показано, що КПП можуть накопичуватись як внутрішньоклітинно, так і зовнішньоклітинно. Зовнішньоклітинне накопичення КПП змінює структуру і функціональні властивості капілярів. Утворення КПП на біл-

ках базальної мембрани (колаген, протеоглікан) призводить до її потовщення, звуження отвору капілярів і порушення їх функції (зниження адгезії, проліферації ендотеліальних клітин та ін.) [10, 12]. Ці порушення зовнішньоклітинного матриксу обумовлюють зниження еластичності судинної стінки, зміну відповіді на судинорозширювальну дію, зміну агрегації формених елементів крові та порушення коагуляційних властивостей.

Одноразове введення досліджуваних препаратів адіахрому і метформіну інтактним щурам не приводило до змін показників зсідання крові (табл. 1). Не було зафіксовано статистично значущих відмінностей у тварин, які отримували адіахром у дозі 15 мг/кг за всіма досліджуваними показниками (час зсідання, час рекальцифікації, протромбіновий індекс та рівень фібриногену), в порівнянні з інтактними тваринами. Аналогічні дані були отримані при одноразовому введенні метформіну у дозі 50 мг/кг (табл. 1).

У тварин з експериментальним стрептозоточиним діабетом спостерігалось зменшення зсідання крові, часу рекальцифікації,

що свідчить про порушення першої фази зсідання крові. Недостатня кількість протромбінази, в свою чергу, призводить до збільшення протромбінового часу та гальмування фібриноутворення, що свідчить про порушення коагуляційного гемостазу всіх трьох стадій (табл. 2).

У дослідній групі тварин, яких лікували адіахромом протягом 7 діб, спостерігалось вірогідне збільшення часу рекальцифікації в порівнянні з нелікованими тваринами, зменшення протромбінового часу до фізіологічно нормального значення та зменшення рівня фібриногену в крові діабетичних тварин на тлі перорального введення адіахрому у дозі 15 мг/кг (табл. 2). Відомо, що метформін чинить судинні та реологічні ефекти: послаблює несприятливу дію на судинну систему, знижує активність XIII та VII факторів зсідання крові, а також процес полімеризації волокон фібрину [9]. Виходячи з вищевикладеного, метформін у дозі 50 мг/кг слугував в якості референс-препарату. В результаті експерименту було виявлено, що у тварин, які отримували метформін, на 7 добу спостерігалась тенденція до збільшення часу зсідання крові, зменшення рівня фібриногену у крові в порівнянні з нелікованими тваринами. Наприкінці експерименту було зафіксовано вірогідне збільшення часу рекальцифікації крові в порівнянні з діабетичними тваринами, що свідчить про домінуючий вплив препарату на I фазу зсідання крові.

Отже, можна зробити висновок про те, що в інтактних щурів на тлі застосування гіпоглікемічного препарату адіахрому не зафіксовано вірогідного впливу на показники зсідання крові I, II і III фази коагуляційного гемостазу. Аналогічні дані отримані після введення метформіну. Таким чином, можна зробити висновок, що гіпоглікемічні препарати адіахром і метформін не чинять впливу на реологічні властивості крові в інтактних тварин.

Інші дані спостерігались на тлі експериментального стрептозоточинового діабету. Новий перораль-

Таблиця 2

**Вплив гіпоглікемічних препаратів на показники зсідання крові за умов експериментального діабету (n = 15)**

Показники	Діабет (контроль)	Адіахром, 15 мг/кг	Метформін, 50 мг/кг
Час зсідання крові, с	130,0±5,8	145,3±8,8	136,5±9,1
Час рекальцифікації, с	26,5±0,9	30,5±1,5*	29,5±0,8*
Протромбіновий час, с	18,9±0,45	15,2±0,34*	17,5±0,65
Фібриноген, г/л	16,1±0,51	12,1±0,91*	14,5±1,05

Примітка: \* — достовірно по відношенню до контролю

ний препарат адіахром поряд з цукрознижувальною дією покращує реологічні властивості крові, впливаючи на I, II і III фази коагуляційного гемостазу, що призводить до зменшення ризику формування мікро- та макросудинних ускладнень на тлі діабету II типу.

#### ВИСНОВКИ

1. В інтактних тварин одноразове введення адіахрому не чинить впливу на реологічні властивості крові.

2. У тварин з експериментальним стрептозотоциновим діабетом гіпоглікемічний препарат адіахром

збільшує час рекальцифікації, знижує рівень фібриногену у крові та протромбіновий час.

3. Адіахром є перспективним гіпоглікемічним препаратом для зниження мікро- і макроангіопатій у хворих на цукровий діабет II типу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. *Лечение сахарного диабета и его осложнений: Руководство для врачей.* — М.: Медицина, 2005. — 511 с.
2. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. *Статистическая обработка данных медико-биологических исследований.* — М.: Медицина, 1990. — 224 с.
3. Малоштан Л.Н., Садек Омар Рашид. *Изучение специфической активности адиахрома на экспериментальной модели сахарного диабета // Тез. докл. Всеукр. науч.-практ. конф. — Х., 2002. — С. 168-169.*
4. *Руководство к практическим занятиям по физиологии / Под ред. проф. Г.И.Косицкого и проф. В.А.Полянцева.* — М.: Медицина, 1988. — С. 142-143.
5. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. *Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады АН СССР. — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513-1516.*
6. *Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / Под ред. проф. Е.А.Коста.* — М.: Медицина, 1975. — 383 с.
7. Супцов Ю.И., Дедов И.И. // *Сахарный диабет.* — 2005. — №2. — С. 2-5.
8. Терещенко С.Н., Джапани Н.А., Голубев А.В. // *Consilium medicum.* — 2005. — Т. 7, №5. — С. 23-31.
9. Тронько Н.Д., Ефимов А.С., Ткач С.Н. // *Здоров'я України.* — 2007. — №4. — С. 11-12.
10. Ceriello A., Motz E. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24, №5. — P. 816-823.
11. Danchin N. // *Diabetol.* — 2006. — Vol. 49, №8. — P. 1711-1721.
12. Gaede P., Vadel P., Jensen G.V. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 383-393.
13. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 72.
14. Simpson S.H., Majumdar S.R., Tsuyuki R.T. et al. // *CMAJ.* — 2006. — Vol. 174. — P. 169-174.

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

Надійшла до редакції 01.06.2010 р.