

ВСТАНОВЛЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ “РЕКСОД” ПРИ ДЕКСАМЕТАЗОНОВОМУ ДІАБЕТИ

С.М.Дроговоз, І.П.Бухтіярова, Л.В.Деримедвідь

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: цукровий діабет; антиоксиданти; рекомбінантна супероксиддисмутаза; α -токоферолу ацетат

Наведено експериментальні дані з дослідження ефективності препарату рекомбінантної супероксиддисмутази “Рексоду” при дексаметазоновому діабеті у щурів. Встановлено, що при використанні рексоду спостерігається зменшення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення (за рівнем ТБК-активних продуктів, ДК), покращується активність ферментативного ланцюга антиокисної системи (СОД, каталаза, глутатіон), що сприяє поліпшенню стану вуглеводного обміну. За всіма показниками, що досліджувалися, ефективність препарату рекомбінантної супероксиддисмутази “Рексоду” в 1,2-1,4 рази перевищувала ефективність α -токоферолу ацетату. Отримані дані свідчать про доцільність подальшого дослідження природних антиоксидантів при цукровому діабеті у якості коректорів метаболічних процесів.

За даними ВООЗ, за останні десятиріччя поширеність цукрового діабету (ЦД) зростає в 1,5-2 рази і коливається в середньому від 1,5 до 3-4%, а в розвинутих країнах світу — до 8-10% [4, 5]. На сьогодні у світі налічується близько 180 млн хворих на цукровий діабет (ЦД); за прогнозами у 2010 р. ця цифра сягне 230 млн [12]. На початок 2005 р. в Україні було зареєстровано 969 269 хворих на ЦД, що становить 2043,1 осіб на 100 тис. населення. Проте реальна кількість хворих удвічі-втричі вища за рахунок невиявлених осіб і прихованих форм ЦД [6]. То ж його адекватна фармакологічна корекція та попередження ускладнень ЦД є актуальною проблемою фармакотерапії.

Одним із чинників, що відіграють значну роль у розвитку ЦД та його ускладнень, є надмірна активація процесів вільнорадикального окиснення (ВРО). Як відомо, першими у ланцюгу реакцій ВРО є активні форми кисню (АФК)

— супероксиданіон, гідроксильний радикал, пероксид водню. Вони дають початок серії інших радикалів — окиснених галогенів, окисів азоту тощо, які ініціюють ВРО ліпідів з утворенням перекисних радикалів, переоксидів та гідроперексидів жирних кислот, які, у свою чергу, розпадаються з появою нових радикалів у ланцюгових реакціях перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [1-6]. Як відомо, вільнорадикальний гомеостаз клітин і тканин забезпечується рівновагою між ферментативними і неферментативними системами генерації активних кисневих метаболітів (АКМ) і системами їх знешкодження. Розвиток патологічних станів зазвичай супроводжується виникненням нестійкості в цій рівновазі. Найчастіше простежується дисбаланс між цими системами, який супроводжується зсувом у бік надлишкового генерування вільних радикалів і/або дефіциту антиоксидантів, який прийнято називати

оксидативним стресом (ОС) [4, 6, 10, 12]. Патогенетична роль ОС при ЦД пов'язана з пошкодженням ДНК, ліпідів, білків, порушенням клітинного гомеостазу і накопиченням у клітинах молекул зі зміненою структурою. В основі розвитку ОС при ЦД на фоні підвищення концентрації глюкози є такі механізми, як аутоокиснення глюкози, глікозилювання білків з утворенням кінцевих продуктів глікозилювання AGEs (advanced glycated end products) і поліоловий цикл. Відомо, що хронічна гіперглікемія призводить до погіршення чутливості периферичних тканин до дії інсуліну та посилення інсулінорезистентності. Глюкотоксичність реалізується за рахунок підвищення синтезу гексозамінів, діацилгліцеролу, активації протеїнази С та продукції вільних радикалів [12]. У свою чергу, вільні радикали порушують дію інсуліну, змінюючи хіміко-фізичний стан плазматичних мембран та збільшуючи концентрацію внутрішньоклітинного кальцію. Характер рівноваги процесів ПОЛ та антиоксидант-

Вплив рексоду на розвиток толерантності до вуглеводів у тварин із дексаметазоновим діабетом, (M±m)

Термін спостереження	Рівень базальної глікемії, ммоль/л			
	інтактний контроль	контрольна патологія (ДМД)	рексоД + ДМД	токоферолу ацетат + ДМД
Базальна глікемія	3,24±0,26	3,01±0,26	3,08±0,32	2,72±0,33
15 хв	8,57±0,30	12,93±0,41*	9,57±0,73**	10,2±1,03
45 хв	4,91±0,28	9,8±0,36*	6,9±0,43**	7,9±0,36**
60 хв	2,95±0,17	7,17±0,58*	4,8±0,5**	5,34±0,43**

Примітки:

- 1) n=7 — кількість тварин у кожній групі;
- 2) * — достовірно у відношенні до інтактного контролю, P<0,05;
- 3) ** — достовірно у відношенні до контрольної патології з ДМД, P<0,05.

ної системи (АОС) відображає рівень ендогенної інтоксикації в організмі. Проте, коли інтенсивність процесів ПОЛ переважає над здатністю АОС компенсувати вплив надмірної кількості вільних радикалів, як це простежується при різних патологічних станах, зокрема і в разі ЦД, вільні радикали починають взаємодіяти з макромолекулами клітин, пошкоджуючи їх [3, 4, 6, 10, 12-16].

Для запобігання ВРО-обумовлених пошкоджень при ЦД виправданим є використання лікарських препаратів, здатних коригувати його розвиток шляхом послаблення токсичної дії вільних радикалів кисню і зменшувати інтенсивність і виразність реакцій ВРО [2-6, 12]. Метою наших досліджень було обґрунтування доцільності застосування препарату рекомбінантної СОД при дексаметазоновому діабеті. Як відомо, тривале використання глюкокортикоїдів (ГКС) може викликати порушення вуглеводного обміну. Досить часто у медичній практиці виникають стани, які потребують негайного використання ГКС у хворих на ЦД, що викликає необхідність як корекції вуглеводного обміну, так і профілактичних заходів з метою запобігання оксидативного стресу [7, 9]. З цією метою нами проводилось вивчення впливу препарату рекомбінантної СОД на стан глюкозного гомеостазу у тварин

з дексаметазоновим цукровим діабетом (ДМД).

Матеріали та методи

Дексаметазоновий діабет викликали шляхом введення щурам віком 3 міс. підшкірно глюкокортикостероїду дексаметазону у дозі 0,125 мг/кг протягом 13 діб [7, 9]. Така модель є аналогом переддіабетичного стану, тобто викликає інтолерантність до глюкози, інсулінорезистентність. На всіх етапах дослідження рексоД вводили внутрішньом'язово у дозі 0,065 мг/кг (ЕД₅₀ за антиоксидантною активністю). Як препарат порівняння використовували класичний антиоксидант α -токоферолу ацетат (виробник "ІСН Октябрь", РФ), який вводили внутрішньом'язово в дозі 50 мг/кг. Усі досліді на тваринах проводили згідно з правилами Європейської конвенції захисту тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей (м. Страсбург, 1998) та вимогами комісії з біоетики.

Стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії, вміст глюкози у крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози "Ексан-Г". Інтенсивність процесів ВРО, стан ендогенної антиоксидантної системи та показники ліпідного обміну вивчали за загальноприйнятими показниками [1, 7].

Результати та їх обговорення

Як свідчать результати експерименту, у групі контрольних тварин з ДМД розвивалася виражена інтолерантність до глюкози (табл.).

Вміст цукру у крові цієї групи тварин був вірогідно вищим, ніж у групі нормоглікемічних тварин: на 15-й хв досліді — в 1,5 рази; на 45 хв — в 2 рази і на 60 хв спостереження — в 2,5 рази. Дослідження гомогенатів печінки (рис. 1) на вміст продуктів ВРО показало посилення процесів переокислення ліпідів при ДМД, що супроводжувалось збільшенням вмісту ТБК-реагуючих продуктів і ДК у 1,8 і 1,4 рази відповідно, а також зниженням рівня GSH у 1,4 рази в порівнянні з інтактним контролем (p<0,05).

Проведені дослідження показали, що двотижневе лікувально-профілактичне введення рексоду та α -токоферолу ацетату перешкоджає розвитку інсулінорезистентності. Так, при проведенні внутрішньоочеревинного навантажувального тесту з глюкозою встановлено, що вміст цукру у крові тварин, які одержували рексоД, був достовірно нижчим (в 1,3-1,4 рази) відносно показників групи контрольної патології (табл.).

Слід зазначити, що при застосуванні рексоду більш виразно гальмувався розвиток інсулінорезистентності, ніж при застосуванні α -токоферолу ацетату. На

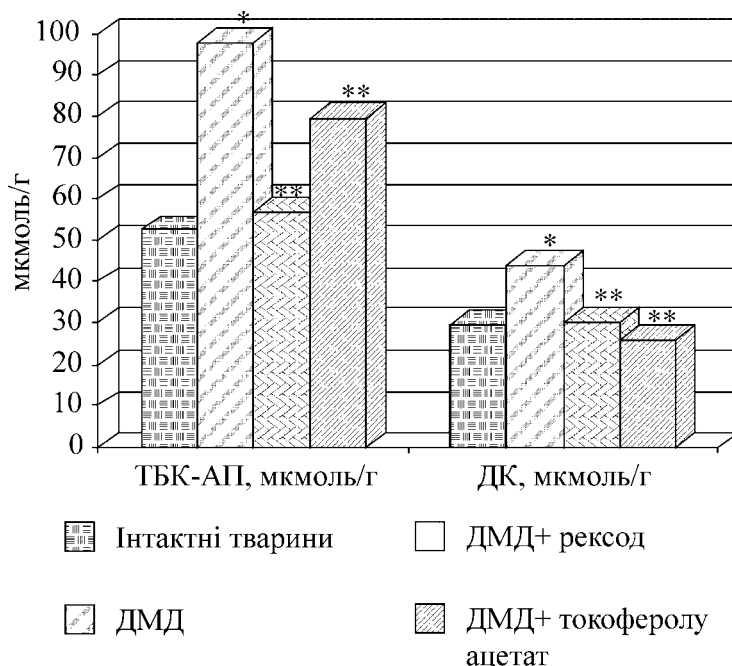


Рис. 1. Вплив рексоду на інтенсивність процесів ВРО при дексаметазоновому діабеті (ДМД)

Примітки:

1) * — вірогідно у порівнянні з інтактними тваринами;

2) ** — вірогідно у порівнянні з нелікованими тваринами з дексаметазоновим діабетом (ДМД).

15 хв спостереження рівень глюкози у групі тварин, які одержували рексод, був у 1,4 рази ($p < 0,05$) меншим, ніж у групі контрольної патології, а у групі тварин, які одержували токоферолу ацетат, — у 1,2 рази ($p > 0,05$) (табл.).

Також при дексаметазоновому діабеті (ДМД) окрім вираженої інтолерантності до глюкози спостерігалось значне підвищення активності процесів ВРО та зниження активності ендогенних антиокисників. Як відомо, ГКС за-

вдяки пермісивному впливу на ліполіз можуть активувати цикл Рендела, що спочатку буде забезпечувати гомеостаз глюкози. Проте надмірна активація процесів ВРО з підвищенням окиснення вільних жирних кислот (ВЖК)

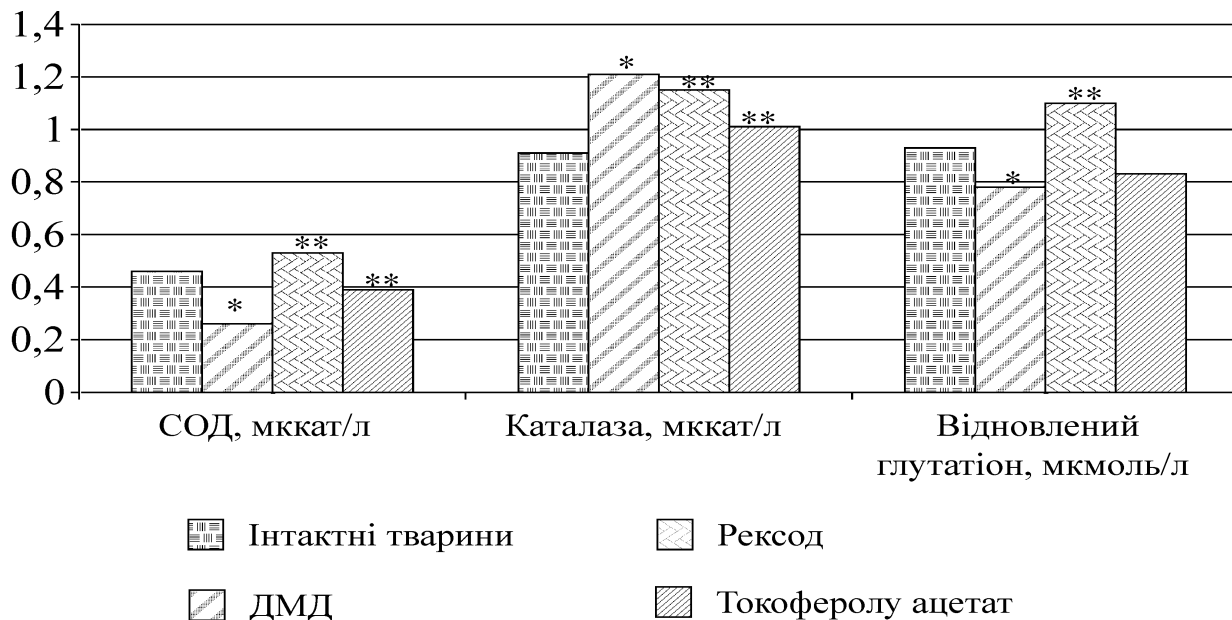


Рис. 2. Стан антиокисної системи печінки при дексаметазоновому діабеті (ДМД) при використанні препарату "Рексод"

Примітки:

1) * — вірогідно у порівнянні з інтактними тваринами;

2) ** — вірогідно у порівнянні з нелікованими тваринами з дексаметазоновим діабетом (ДМД).

зменшує запаси НФД⁺ і підвищує внутрішньоклітинний рівень цитрату та ацетил-КоА, що запускає цикл Корі [8]. Підвищена концентрація ліпідів має токсичний вплив на функцію β-клітин (феномен ліпотоксичності) [5, 8, 11]. Ліпотоксичність також асоціюється з інсулінорезистентністю, метаболічним синдромом і цукровим діабетом II типу.

У результаті дослідів встановлено, що рівень ТБК-реагуючих продуктів під впливом препарату "Рексод" знизився у порівнянні з нелікованим контролем у 1,7 рази на відміну від α-токоферолу ацетату, який є значно слабкішим (у 1,2 рази) за впливом на цей процес. Аналогічною була дія і на рівень ДК, який під впливом рексоду зменшився у 1,4 рази, а під впливом токоферолу — у 1,2 рази (рис. 1).

Також при ДМД спостерігається зрив антиокисної адаптаційної системи, про що свідчить

суттєве зменшення активності СОД у 1,8 рази та зниження рівня відновленого глутатіону в 1,2 рази, а також компенсаторне підвищення каталазної активності в 1,3 рази (рис. 2).

При застосуванні рексоду при ДМД спостерігалось збільшення активності ендогенної СОД у 2 рази та рівня ВГ у 1,4 рази (рис. 2). Антиоксидантна ефективність α-токоферолу ацетату при такій патології була меншою.

Все вищевикладене свідчить про те, що традиційний антиоксидант — α-токоферолу ацетат, діючи на більш пізніх стадіях ВРО, у недостатній мірі попереджає окисну модифікацію фосфоліпаз, що в остаточному підсумку призводить до менш вираженої мембранопротекторної дії [2, 4].

Токоферолу ацетат, хроманольний фрагмент якого локалізований у гідрофобній частині мембран, активно взаємодіє з мета-

болітами АФК і продуктів ВРО на більш пізніх стадіях ПОЛ [2, 4, 16].

Рексод містить Cu-Zn СОД, яка крім антиоксидантної дії може бути поставником (при її метаболізмі) і готових до використання в організмі комплексів амінокислот та іонів цинку, які теоретично можуть у певній мірі використовуватись при синтезі інсуліну, що, на наш погляд, імовірно й обумовлює позитивний ефект рексоду при модельному ЦД [3, 6, 15].

Таким чином, отримані результати свідчать про доцільність використання рексоду у комплексній терапії стероїдного діабету. Подальше вивчення впливу препарату рекомбінантної СОД на процеси ВРО та глюкозного гомеостазу дозволить знайти нові шляхи антиоксидантного захисту хворих на ЦД та значно підвищити ефективність лікування ЦД і профілактику його ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекоменд. — С.Пб.: ИКФ "Фоллиант", 2000. — 104 с.
2. Безверха І.С., Заїка М.У., Пантелеймонова Т.М., Шабура Л.Б. // Фармакол. вісник. — 1998. — №3. — С.13-16.
3. Бекманн Р., Флое Л., Вильсман К. 10 лет терапевтического применения супероксиддисмутазы. Фирма "Грюненталь", Исследовательский центр, г. Аахен. — 1995. — 21 с.
4. Бєленічев І.Ф., Коваленко С.І., Дунаєв В.В. // Ліки. — 2002. — №1-2. — С. 43-46.
5. Горбенко Н.И. // Эксперим. и клин. фармакол. — 1999. — Т. 62, №5. — С. 71-78.
6. Деримедведь Л.В. Экспериментальне обґрунтування використання препаратів супероксиддисмутазу при патологічних станах, обумовлених активацією процесів вільнорадикального окиснення: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2006. — 35 с.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
8. Полтораєк В.В., Горбенко Н.І. // Клін. фармація. — 1999. — Т. 3, №2. — С. 31-41.
9. Экспериментальное моделирование сахарного диабета для изучения специфических эффектов новых антидиабетических веществ: Метод. рекоменд. — Х., 1991. — С. 20.
10. Burton G.W., Foster D.O., Perly B. et al. Biological antioxidants // *Philosophical Transactions of Royal Society of London*. — 1985. — Vol. 3111. — P. 565-579.
11. Eizirik D.L. // *Horm. Metab. Res.* — 1996. — Vol. 28. — P. 302-305.
12. Gagliano D., Ceriello A., Paolisso G. // *Diabetes Care*. — 1997. — Vol. 19, №3. — P. 257-267.
13. Green G. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1972. — Vol. 203. — P. 29-44.

14. Mandrup-Poulsen T. //Diabetologia. — 1996. — Vol. 39. — P. 1005-1029.

15. McCord I.M., Fridovich I. //J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 244. — P. 6049-6055.

16. Paolisso G., D'Amore A., Gungliano D. et al. //Am. J. Clin. Nutr. — 1993. — Vol. 57. — P. 650-656.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-69.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 15.11.2006 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату **“Далацин-Ц”^{ТМ}** (капс. по 150 мг, 300 мг) виробництва “Pharmacia N.V/S.A”, Бельгія

Хворому К. (33 роки) з діагнозом періостит був призначений далацин-Ц (перорально по 300 мг один раз на добу). Через три години після першого введення хворий відчув загальну різку слабкість, дискомфорт в грудній клітині, почався набряк обличчя, висипання по типу кропив'янки, свербіж шиї, рук, обличчя. Препарат був відмінений. Після проведеної фармакотерапії зазначені явища зникли без наслідків. Раніше відмічалась алергічна реакція у вигляді кропив'янки на прийом метотрексату.

Інформація надійшла від регіонального відділення ДФЦ МОЗ України Київської області.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Німесил[®]”** (гранулят для приготування суспензії по 2 г (100 мг) у пакетиках) виробництва “Laboratori Guidotti S.p.A.”, Італія

Хворій О. (61 рік) зі скаргами на біль у суглобах був призначений німесил[®] (перорально по 2 г одноразово). Через дві години після першого введення у неї розвинулась анафілактична реакція: виражена слабкість, запаморочення, холодний піт, АТ 70/50 мм рт. ст., Ps 88 уд./хв, короткочасна втрата свідомості. Препарат був відмінений. Після проведення фармакотерапії стан хворої покращився.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Київського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Амоксиклав”** (табл., вкриті плівковою оболонкою по 375 (250 мг/125 мг) мг виробництва “Lek” Pharmaceutical Company d.d., Словенія

Хворій Н. (52 роки) для лікування хронічного аднекситу в стадії загострення був призначений амоксиклав (перорально 1 таблетку одноразово). Через 60 хв після першого прийому у неї з'явився набряк обличчя, більше повік і губів, гіперемія обличчя, свербіж, висипання по типу кропив'янки на руках, шиї, грудях. Препарат був відмінений. Для корекції стану пацієнтки призначено хлорпірамін, дексаметазон, фуросемід. Прояви зникли без наслідків. З анамнезу відомо про алергічну реакцію на лідокаїн.

Інформація надійшла від Київського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.