

**ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ
КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ
1-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-N,N-ДИМЕТИЛ-АЛЬФА-
(2-МЕТИЛПРОПИЛ)ЦИКЛОБУТАНМЕТАНАМИНА
(СИБУТРАМИНА)**

Загайко А.Л., Брюханова Т.А., Шкапо А.И.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Проблема распространенности и поиска путей фармакологической коррекции заболеваний, связанных с инсулинорезистентностью (ИР) остается чрезвычайно актуальной. На сегодняшний день одной из ведущих провоцирующих причин формирования ИР является ожирение. Эта болезнь сопровождается рядом патологических изменений, которые опосредованы интенсивным высвобождением свободных жирных кислот (СЖК) вследствие активации липолиза и нарушением метаболизма жировой ткани, что сопровождается дисбалансом продукции адипокинов (адипонектина, резистина, висфатина), провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа – TNF- α , интерлейкина-6 – ИЛ-6) и др. В Украине зарегистрировано только одно вещество, влияющее на центральные звенья развития ожирения – 1-(4-Хлорфенил)-N,N-диметил-альфа-(2-метилпропил)циклобутанметанамин (сIBUTрамин), который является селективным ингибитором обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина, что обуславливает нормализацию пищевого поведения и усиление термогенеза (в том числе за счет активирующего воздействия на β_3 -адренорецепторы бурой жировой ткани). Учитывая ключевую роль ожирения в патогенезе ИР, представлялось перспективным в рамках нашей работы, изучить механизм терапевтического воздействия сIBUTрамина при экспериментальной ИР путем исследования его влияния на активные молекулы, секретируемые жировой тканью.

Материалы и методы. В качестве экспериментальных животных использовали крыс-самцов линии Wistar, которых разделили на 3 экспериментальные группы – 1) интактные животные (здоровые); 2) контрольная патология (ИР, вызванная длительным введением низких доз дексаметазона); 3) животные, которым на фоне введения дексаметазона вводили сIBUTрамин. ИР моделировали внутрибрюшинным введением дексаметазона (Severino С. и соавт., 2002). Для изучения механизмов лечебной эффективности сIBUTрамина, препарат вводили внутривенно в эффективной терапевтической дозе (с учетом коэффициента видовой стойкости). Определяли динамику содержания в плазме крови глюкозы, иммунореактивного инсулина (ИРИ), адипонектина, резистина, TNF- α , ИЛ-6, рассчитывали индекс ИР.

Результаты и обсуждение. Длительное введение низких доз дексаметазона приводило к развитию гипергликемии и гиперинсулинемии, а увеличение индекса ИР в 1,69 раз подтверждало формирование синдрома ИР. На фоне этого нарушалась функциональная и эндокринная активность жировой ткани, что сопровождалось дисбалансом содержания адипокинов – уменьшением концентрации адипонектина в 1,9 раз и повышением – резистина в 1,6 раз. Кроме того, показатели провоспалительных цитокинов – TNF- α и ИЛ-6 увеличивались в 1,19 и 4,35 раз соответственно относительно показателей здоровых животных. Описанные изменения свидетельствовали о развитии воспаления и нарушения метаболизма жировой ткани, что способствовало формированию и прогрессированию ИР. Введение исследуемого препарата – сибутрамина в значительной степени нивелировало патологические изменения, которые развивались на фоне введения дексаметазона. Гликемический профиль и содержание ИРИ достоверно нормализовались относительно аналогичных показателей группы контрольной патологии. При этом индекс ИР снизился в 1,24 раза. Механизм терапевтического эффекта препарата, вероятно, базируется на благоприятном влиянии на цитокиновый профиль, что подтверждалось положительной динамикой изучаемых маркеров. Содержание адипонектина увеличивалось в 1,75 раз, что обуславливало повышение чувствительности клеток к инсулину, снижение скорости глюконеогенеза, уменьшение липотоксичности СЖК, что при одновременном снижении содержания резистина приводило к устранению гипергликемии и гиперинсулинемии. Уменьшение продукции TNF- α и ИЛ-6 опосредовало устранение их патологических эффектов – гиперлептинемии, увеличения секреции кортизола, развития оксидативного стресса и атерогенной дислипидемии, которые имели место у животных с ИР.

Выводы. Длительное введение низких доз дексаметазона сопровождается развитием ряда патологических изменений, характерных для синдрома ИР. Применение сибутрамина в значительной степени устраняет проявления ИР. При этом фармакодинамика препарата реализуется, с одной стороны, за счет норадренергических и серотонинергических механизмов, а с другой – путем влияния на продукцию адипокинов и цитокинов жировой тканью.