



- carotid endarterectomy: a randomised controlled trial / *D.W. Taylor, H.J.M. Barnett, G.G. Ferguson, et al.* // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 21792184.
12. *Reilly I.A.G.* Inhibition of thromboxane formation in vivo and ex vivo: implications for therapy with platelet inhibitory drugs / *I.A.G. Reilly, G.A. FitzGerald* // *Blood.* – 1987. – Vol. 69. – P. 180186.
13. *Vane J.* Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs / *J. Vane* // *Nature.* – 1971. – Vol. 231. – P. 232-235.

Відомості про авторів:

Левих Антон Едуардович, аспірант кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармакоеконіміки Дніпропетровської державної медичної академії.

Мамчур Віталій Йосипович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармакоеконіміки Дніпропетровської державної медичної академії.

Кучеренко Людмила Іванівна, к.фарм.н., доцент кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету.
 Георгієвський Геннадій Вікторович, к.фарм.н., старший науковий співробітник відділу Державної фармакопеї України, ТОВ НВО «Фарматрон».

Тригубчак Оксана Володимирівна, асистент кафедри клінічної фармації Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, ТОВ НВО «Фарматрон».

Адреса для листування:

Левих Антон Едуардович, 49081, м. Дніпропетровськ, вул. Котляревського, буд. 11а, кв. 35, тел.: 066 723 32 57

УДК 616.379 – 008.64:615.272.2

Л.Н. Малоштан¹, Б.Н. Медведев¹, Е.А. Степанова¹, В.П. Хиля²

НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков,

²Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко

Ключові слова: цукровий діабет, адіахром, вуглеводний обмін, ліпідний обмін.

Ключевые слова: сахарный диабет, адиахром, углеводный, липидный обмен.

Key words: diabetes mellitus, adiachrome, carbohydrate and lipid metabolism.

В работе представлены результаты по изучению нового оригинального гипогликемического препарата адиахрома, в сравнении с метформином. Установлено, что адиахром на фоне экспериментального аллоксанового диабета нормализует уровень глюкозы в крови и гликозилированный гемоглобин, а также снижает уровень липопротеидов в сыворотке крови.

В роботі представлено результати вивчення нового оригінального гіпоглікемічного препарату адіахром у порівнянні з метформіном. Встановлено, що адіахром на фоні експериментального аллоксанового діабету нормалізує рівень глюкози в крові і гліколізований гемоглобін, а також знижує рівень ліпопротеїдів у сироватці крові.

In this study we present characteristics of the new original hypoglycemic drug adiachrome in comparison with metformin. We found that adiachrome normalizes blood glucose level and glycosylated Hb in mice with experimental alloxane diabetes mellitus, also it decreases blood level of lipoproteins.

Сахарный диабет (С/Д) 2 типа и метаболический синдром являются важной медико-социальной проблемой, что обусловлено увеличением роста больных и смертности из-за осложнений, которые сопровождают этот недуг.

Главными компонентами метаболического синдрома являются: инсулинорезистентность, ожирение, гиперлипидемия, стенокардия, гипертензия, глюкозная толерантность, которое приводит к С/Д 2 типа [1]. Учитывая перечисленные нарушения, фармакокоррекция С/Д, в первую очередь, должна быть направлена на нормализацию глюкозного гомеостаза, липидного обмена и нормализацию функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Однако существующий сегодня ассортимент пероральных гипогликемических препаратов не в полной мере удовлетворяет потребностям современной медицины, из-за наличия побочных свойств. Поэтому поиск новых пероральных гипогликемических средств является актуальной проблемой.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: изучить у низкотоксичного производного бензопирана адиахрома – фармакологическое действие, направленное на коррекцию метаболического синдрома,

а именно, на углеводный, липидный обмен и состояние сердечно-сосудистой системы на фоне экспериментального аллоксанового диабета.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Адиахром был синтезирован на кафедре органической химии КНУ им. Шевченко под руководством академика В.П. Хиля. В качестве препарата сравнения был использован золотой стандарт – регулятор метаболического синдрома метформин в терапевтической дозе 30 мг/кг, в пересчете на животное [2].

В качестве показателей углеводного обмена определяли уровень глюкозы и гликозилированный гемоглобин Hb A1c в сыворотке крови, который проводили гемоглобинцианидным методом [3]. Принцип метода заключается во взаимодействии Hb с железосинеродистым калием, который окисляется в метгемоглобин, образуя гемиглобинцианид. По интенсивности окраски гемиглобинцианида оценивается содержание Hb A1c.

Уровень гликемии определяли экспресс-анализатором SUPER GLUCOCARD II [4].



Состояние липидного обмена оценивали по содержанию общих липидов, которые определяли с помощью набора Fdelicit (Украина) [5]. Принцип метода состоит в изменении окраски липидных комплексов (ненасыщенных липидов) после кислотного гидролиза с фосфорно-ванилиновым реактивом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценивания общего состояния животных в опытных и контрольных группах оценивали динамику массы тела. Согласно полученным данным (табл. 1) после окончания эксперимента у животных контрольной группы было зафиксировано снижение массы тела на 21%, в то время как животные леченные метформином уменьшили массу тела на 13,7% по сравнению с исходным уровнем. В опытной группе к концу эксперимента, получавшей адиахром было зафиксировано снижение массы тела на 5%.

Таблица 1

Влияние гипогликемических препаратов на показатели углеводного и липидного обмена в крови при экспериментальном аллоксановом диабете

Сроки Исследования, сутки	Контроль (диабет)	Адиахром 15 мг/кг	Метформин 30мг/кг
Масса тела (г)			
1 сутки	242,0±3,00	239,5±2,52	240,0±2,24
21 сутки	191,0±3,40/21%	225,5±6,30/5%	207,5±3,96/13,7%
Глюкоза (ммоль/л)			
1 сутки	25,68±1,02	26,57±0,95	26,94±1,04
7 сутки	25,56±1,03	21,91±1,20*/17,8	25,36±1,10/6
14 сутки	26,20±1,04	21,55±1,01*/19	24,25±1,25/10
21 сутки	26,45±1,08	20,72±1,10*/22	21,63±1,32*/18
Гликозилированный гемоглобин Hb a1c (мкмоль/л)			
14 сутки	6,06±0,19	6,27±0,08	6,10±0,09
21 сутки	7,55±0,18	5,47±0,15*/27,5	5,63±0,10*/25,5
Липопротеиды ммоль/л			
1 сутки	6,1±0,3	6,5±0,6	6,3±0,4
7 сутки	6,7±0,1	60,2±0,2*	6,3±0,41
14 сутки	6,9±0,31	5,1±0,25*	5,2±0,29*
21 сутки	6,91±0,25	4,69±0,15*	4,4±0,15*

* – различия достоверны относительно контроля.

Уровень глюкозы в крови является интегральным показателем компенсации углеводного обмена. Поэтому состояние гликемии оценивали в динамике на протяжении всего эксперимента.

В результате было зафиксировано достоверное снижение гипергликемии в опытной группе животных, получавших адиахром на 7-й день эксперимента, по сравнению с контрольной группой. К концу эксперимента гипергликемия была на 22% ниже, чем в контроле. В опытной группе животных, получавших метформин, гликемия начала уменьшаться на 7-е сутки, однако достоверного снижения в сравнении с контролем зафиксировано не было. Достоверное снижение было зафиксировано только на 21 сутки (табл. 1).

Гликозилированный гемоглобин (Hb a1c) имеет прямую корреляционную зависимость с уровнем глюкозы в крови и является интегральным показателем компенсации углеводного обмена при длительном исследовании. Hb a1c характеризует состояние сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом. Доказано, что увеличение уровня Hb a1c на 1-2% приводит к риску развития макро- и микроангиопатий, инфаркту, увеличению артериального давления, развитию инсульта [6].

У животных с гипергликемией на 21-26 ммоль/л на 14-е сутки был зарегистрирован Hb a1c у всех экспериментальных групп на уровне 6,0-6,2 мкмоль/л, что референтно значению компенсированного сахарного диабета [7]. К концу эксперимента после введения адиахрома у животных наблюдали достоверное снижение Hb a1c на 27,5% в сравнении с контролем. Аналогичные данные были получены при лечении метформином. Таким образом можно сделать вывод, что адиахром снижает риск развития микро- и макроангиопатий уменьшением Hb a1c и не уступает по активности метформину на данной модели экспериментального диабета, что коррелирует с уменьшением гипергликемии на протяжении всего эксперимента.

Ишемическая болезнь сердца является основной причиной смертности у больных сахарным диабетом. Диабетические микроангиопатии клинически проявляются поражением сосудов сердца, мозга, периферических артерий [8]. Одной из причин поражения сосудов у больных сахарным диабетом является нарушение метаболизма липопротеидов, приводящее к атеросклерозу. На стенках сосудов аккумулируется избыток ЛП в виде холестерина, образуя жировые бляшки, которые изменяют функциональные свойства сосудов, что приводит к различным сердечно-сосудистым заболеваниям (стенокардия, гипертония, инфаркт миокарда) [9].

Поэтому следующим этапом было изучение влияния пероральных препаратов на уровень липопротеидов в сыворотке крови животных с экспериментальным аллоксановым диабетом.

В результате эксперимента было установлено, что на высоте диабета возрастает уровень липопротеидов во всех исследуемых группах, по сравнению с исходными данными (табл. 1). У животных на высоте диабета уровень липопротеидов продолжал оставаться высоким во все сроки исследования. В опытной группе, леченной адиахромом на 7-е сутки было зафиксировано достоверное снижение уровня липопротеидов, в сравнении с контролем. Эта тенденция наблюдалась в течение всего эксперимента. К концу эксперимента на 21-е сутки уровень липопротеидов был на 32% ниже, чем в контроле. У животных, получавших метформин



в дозе 30 мг/кг, достоверное снижение липопротеидов было зафиксировано на 14-е сутки. К концу эксперимента уровень липопротеидов был достоверно ниже уровня в контроле на 36%. Таким образом, можно сделать вывод, что адиахром более активно влияет на нормализацию липидного обмена, а метформин более выражено проявляет свое действие к концу эксперимента на данной модели диабета.

ВЫВОДЫ

1. Производное бензопирана – адиахром является перспективным гипогликемическим средством для лечения сахарного диабета 2-типа.

2. В условиях экспериментального диабета адиахром проявляет выраженное гипогликемическое и гиполлипидемическое действие.

3. Экспериментально установлено, что адиахром может снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне сахарного диабета.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Джанашия Л.К.* Глюкофаж – профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете / *Л.К. Джанашия, Е.Ю. Мирина* // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С 14 – 17
2. *Рыболовлев Ю. Р.* Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / *Ю. Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев* // Журнал АН СССР. — 1979. — Т. 247, № 6. — С. 1513–1516
3. *Камышиников В.С.* Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / *В.С. Камышиников*. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 889 с.
4. Доклинические исследования лекарственных средств: Методические рекомендации / Под ред. *А. В. Стефанова*. — К.: Авиценна, 2002. — 567 с.
5. *Колб Г.* Клінічна біохімія: Порадник для лікарів-лаборантів / *Г. Колб, С. Камышиников*. — Мінськ, Беларусь, 2002. — Т. I. — С. 150–154.
6. *Заславская Р.М.* Сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом. / *Р.М. Заславская, Е.У. Тулемисов, А.В. Смирнова, Б.А. Айтмагамбетова*. — М: Медпрактика, 2006. – 219 с.
7. *Knol M.J.* Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis / *M.J. Knol, J.W. Twisk, A.T.F. Bukman* [et al] // *Diabetol.* – 2006. – vol. 49. – P.837 – 845.
8. *Wild S.* Global prevalence of diabetes. Estimates for years 2000 and projection for 2030 / *S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree, H. King* // *Diabetes Care.* – 2004. – vol.27. – P. 1047-1053.
9. *Скрибчик В.А.* Содержание лептина в крови пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа [Электронный ресурс] / *В.А. Скрибчик* // Український медичний часопис. – 2009. – № 1(69). – Режим доступа к журналу: <http://www.umj.com.ua/archive/69/1110.html>

Сведения об авторах:

Малоштан Людмила Николаевна, зав. кафедрой биологии, физиологии и анатомии человека Национального фармацевтического университета, доктор биологических наук, профессор.

Хиля Владимир Петрович, Член корр. НАН Украины, профессор кафедры органической химии Киевского национального университета им. Шевченко, доктор химических наук.

Медведев Борис Николаевич, соискатель кафедры биологии, физиологии и анатомии человека Национального фармацевтического университета.

Степанова Екатерина Александровна, аспирант кафедры биологии, физиологии и анатомии человека Национального фармацевтического университета.

Адрес для переписки:

Малоштан Людмила Николаевна, 61002, г. Харьков, ул. Мельникова, 12, кафедра биологии, физиологии и анатомии человека НФаУ. Тел: (057) 706-30-73. E-mail: StKatrin_NFaY@mail.ru