

В. В. Талаш, В. О. Костенко

Вплив інгібіторів активації ядерного фактора κB на метаболізм і гемокоагуляцію за умов відтворення метаболічного синдрому

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Ключові слова: метаболічний синдром, інгібітори ядерного фактора κB , JSH-23, метформіну гідрохлорид

Метаболічний синдром (МС) – комплекс гормональних та метаболічних порушень, які збільшують ризик виникнення цукрового діабету II типу та серцево-судинних захворювань. Встановлення певного патогенетичного зв'язку між артеріальною гіпертензією, інсулінорезистентністю, ожирінням і дисліпідемією та хронічним субклінічним запаленням стало основою для виділення МС як окремої патології. Останніми роками як додаткові компоненти МС нерідко називають розвиток окиснювального стресу та порушення системи гемостазу [1, 2].

Хоча в МКХ 10-го перегляду нозологічна одиниця «метаболічний синдром» відсутня, у США він був визнаний як окреме захворювання, якому присвоєно ідентифікаційний номер та код – ICD-9-CM, 277.7 [3].

Нещодавно висунуто припущення, що загальною ланкою, яка об'єднує всі компоненти МС та призводить до інсулінорезистентності, ліпотоксичності, системної гіперцитокінемії та артеріальної гіпертензії, є порушення сигналізації за участю ядерного фактора κB (NF- κB) [4].

У більшості клітин цей фактор знаходиться в цитоплазмі в неактивному стані внаслідок зв'язування з інгібіторними білками класу I κB . У процесі активації NF- κB під дією різноманітних індукторів відбувається фосфорилування I κB , після чого він убіквітується й гідролізується протеїназним комплексом, а вільний NF- κB транслокується в ядро, де зв'язується з відповідними ДНК-последовностями та впливає на транскрипцію низки генів [5].

На жаль, до цього часу відсутній стандартний метод визначення активності NF- κB . Для одержання найбільш точних результатів ефектів активації NF- κB рекомендують застосування в експерименті методу «виключення» цього чинника, наприклад, при використанні інгібіторів його активації. Так, інгібітор активації NF- κB II – JSH-23 – порушує процес ядерної транслюкації цього транскрипційного фактора без втручання в процес деградації I κB [6].

Останніми роками було виявлено здатність відомого протидіабетичного лікарського засобу групи похідних бігуанідів – метформіну (1,1-диметилбігуаніду гідрохлорид) – у концентрації 100–1000 мкмоль/л пригнічувати фосфорилування I κB -кінази та деградацію I κB α [7]. Така здатність метформіну ставить його в ряд препаратів – інгібіторів активації NF- κB , дія яких реалізується через деградацію I κB .

Проте в порівняльному плані вплив інгібіторів активації NF- κB , що відрізняються за механізмом дії на цей процес, на патогенез МС не досліджувався.

Мета дослідження – вивчення впливу інгібіторів активації NF- κB , дія яких реалізується за участю різних механізмів, на стан вуглеводного та ліпідного обміну, вільнорадикальних процесів, гемокоагуляції в організмі щурів за умов відтворення МС.

Матеріали та методи. Дослідження були проведені на 40 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–230 г у 4 серіях дослідів: у першій необхідні показники вивчали в інтактних тварин (контрольна серія), у другій – після моделювання МС, у третій і четвертій – протягом відтворення МС щурам внутрішньоочеревинно вводили відповідно

інгібітор активації NF-κB II – JSH-23 (4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-діамін) виробництва «Santa Cruz Biotechnology» (ФРН) у дозі 1 мг/кг маси тварини [6] 2 рази на тиждень, та субстанцію метформіну гідрохлориду виробництва «Wanbury Limited» (Індія) у дозі 200 мг/кг маси тварини [8] через 1 день. Усі експерименти проведені відповідно до «Положення про використання тварин в біомедичних дослідках». Тварин декапітували під ефірним наркозом.

Для відтворення МС гризунам протягом 2 місяців призначали 20 % водний розчин фруктози для пиття та вуглеводно-ліпідну дієту, що містила такі складові: рафіноване пшеничне борошно – 45 %, сухе знежирене коров'яче молоко – 20 %, крохмаль – 10 %, столовий маргарин (зі складом жирів 82 %) – 20 %, переокиснена соняшникова олія – 4 %, натрію хлорид – 1 %. [9].

Системну чутливість до інсуліну оцінювали за змінами вмісту глюкози в крові через 60 хв після підшкірного введення інсуліну («Актрапід НМ» виробництва фірми «Novo Nordisk», Данія) у дозі 0,2 МО на 1 кг маси тварини (підшкірний інсуліновий тест, ПІТ) [10].

Для оцінювання ліпідного спектра крові визнали концентрацію загального холестеролу (ХС) та тріацилгліцеролів (ТАГ) за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна), ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (ЛПНЩ і ЛПДНЩ) за Клімовим [11].

Рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у крові оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметинового комплексу до і після 1,5-годинної інкубації в прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині [11]. Стан антиоксидантної (АО) системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних продуктів протягом 1,5-годинної інкубації крові в залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю АО ферментів – супероксиддисмутази (СОД) та каталази [11].

Забір та стабілізацію крові для коагулологічних досліджень проводили за стандартною методикою. Досліджували показники коагуляційного гемостазу – протромбіновий час, активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ), тромбіновий час та фібринолітичну активність методом лізису еуглобулінів плазми крові [11].

Отримані дані піддавали статистичній обробці. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Вілка. Якщо дані відповідали нормальному розподілу, то для їхнього порівняння використовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. У випадку, коли ряди даних не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – тест Мана-Вітні. Статистичні розрахунки проводили з використанням програм «Microsoft Excel 2007» та «StatisticSoft 6.0».

Результати та їх обговорення. Введення JSH-23 за умов експерименту суттєво зменшує концентрацію глюкози в сироватці крові щурів (табл. 1) – до $(6,00 \pm 0,19)$ ммоль/л, тобто на 13,3 % ($p < 0,02$) порівняно з даними другої серії.

За даними ПІТ уміст глюкози в сироватці крові щурів, яким відтворювали МС та вводили інгібітор активації NF-κB JSH-23, через 60 хв після введення інсуліну зменшується на $(3,08 \pm 0,20)$ ммоль/л, що складає $(51,20 \pm 2,80)$ %. Це в 2,38 разу ($p < 0,001$) перевищує результат другої серії, що вказує на значне покращання чутливості тканин до інсуліну.

Метформіну гідрохлорид є відомим протидіабетичним лікарським засобом, що належить до групи похідних бігуанідів. Тому обмеження гіперглікемії вважається проявом його головної фармакологічної дії. Дійсно, уведення цієї сполуки за умов експерименту зменшує концентрацію глюкози в сироватці крові щурів до $(5,69 \pm 0,36)$ ммоль/л, тобто на 17,8 % ($p < 0,05$) порівняно з даними другої серії.

За даними ПІТ уміст глюкози в сироватці крові щурів, яким відтворювали МС та вводили метформіну гідрохлорид,

Таблиця 1

Показники підшкірного інсулінового тесту за умов відтворення метаболічного синдрому та впливу інгібіторів активації NF-κB, M ± m (n = 20)

Концентрація глюкози в сироватці крові, ммоль/л	Серія дослідів			
	Інтактні тварини	Відтворення МС		
		Контроль	+ JSH-23	+ Метформін
До введення інсуліну	5,13 ± 0,18	6,92 ± 0,24 *	6,00 ± 0,19**	5,69 ± 0,36**
Через 60 хв після введення інсуліну	2,62 ± 0,15	5,44 ± 0,22*	2,92 ± 0,17**	3,23 ± 0,31**
Зниження	2,51 ± 0,05 (49,1 ± 1,2) %	1,49 ± 0,05* (21,5 ± 0,7) %	3,08 ± 0,20**/*** (51,2 ± 2,8) %	2,46 ± 0,10** (43,7 ± 2,4) %

Примітка. Тут і в табл. 2-4: *p < 0,05 порівняно з даними інтактних щурів, **p < 0,05 порівняно з даними другої серії (контролем).

через 60 хв після введення інсуліну зменшується на (2,46 ± 0,10) ммоль/л, що складає (43,70 ± 2,40) %. Це в 2,03 рази (p < 0,001) перевищує результат другої серії, що також підтверджує суттєве покращання чутливості тканин до інсуліну.

Останніми роками повідомляється про можливість існування тісного взаємозв'язку між функцією NF-κB та метаболічними сигнальними шляхами. Так, ІκB кіназний комплекс викликає фосфорилування за серином IRS-1, пригнічуючи таким чином передачу інсулінового сигналу та сприяючи розвитку інсулінорезистентності [12].

При оцінці впливу інгібіторів активації NF-κB на показники ліпідного спектра сироватки крові (табл. 2) у щурів з експериментальним МС звертає на себе увагу відсутність суттєвих змін концентрації ХС при введенні як JSH-23, так і метформіну гідрохлориду. Проте введення цих сполук вірогідно позначається на змінах сумарного вмісту ЛПНЩ і ЛПДНЩ та концентрації ТАГ. Так, введення JSH-23 за умов відтворення МС зменшує в сироватці крові щурів концен-

трацію ЛПНЩ і ЛПДНЩ (на 26,9 %, p < 0,01) та ТАГ (на 53,7 %, p < 0,01) порівняно з даними другої серії.

Застосування метформіну гідрохлориду за цих умов також знижує в сироватці крові вміст ЛПНЩ і ЛПДНЩ (на 17,7 %, p < 0,02) і ТАГ (на 46,9 %, p < 0,01) порівняно з результатом другої серії.

Останніми роками показана участь жирних кислот (ЖК) у реалізації NF-κB-опосередкованої відповіді. Так, під дією ЖК-ацил СоА вільний NF-κB транслокується в ядро, де зв'язується з κB-последовностями ДНК, стимулюючи синтез прозапальних цитокінів. Останні викликають фосфорилування за серином субстрату інсулінового рецептора-1 (IRS-1), пригнічуючи передачу інсулінового сигналу, що призводить до інсулінорезистентності [4]. Низка речовин ліпідної природи, включно з неестерифікованими жирними кислотами, можуть активувати NF-κB через зв'язування з мембранними рецепторами (зокрема, TLR4) [4].

Застосування інгібіторів активації NF-κB суттєво впливає на показники

Таблиця 2

Показники ліпідного спектра крові щурів за умов відтворення метаболічного синдрому та впливу інгібіторів активації NF-κB, M ± m (n = 20)

Показник	Серія дослідів			
	Інтактні тварини	Відтворення МС		
		Контроль	+ JSH-23	+ Метформін
ХС, ммоль/л	1,88 ± 0,24	2,36 ± 0,22	1,93 ± 0,20	2,15 ± 0,26
ЛПНЩ і ЛПДНЩ, г/л	2,48 ± 0,15	3,27 ± 0,14*	2,39 ± 0,12**	2,69 ± 0,14**
ТАГ, ммоль/л	0,67 ± 0,06	1,77 ± 0,15*	0,82 ± 0,14**	0,94 ± 0,17**

ПОЛ та АО захисту в крові щурів за умов відтворення МС (табл. 3). Так, введення JSH-23 та метформіну гідрохлориду знижує концентрацію ТБК-активних сполук – відповідно на 26,3 % ($p < 0,001$) та 23,7 % ($p < 0,01$) порівняно з результатом другої серії.

Приріст концентрації ТБК-активних продуктів за час інкубації в прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині за цих умов також значно зменшується – відповідно на 30,8 % ($p < 0,01$) та 30,8 % ($p < 0,01$) порівняно з даними другої серії, що вказує на обмеження зниження АО потенціалу.

Як JSH-23, так і метформіну гідрохлорид суттєво не впливають на активність АО ферментів (СОД і каталази) за умов моделювання МС порівняно з даними другої серії, проте попереджують розвиток достовірних зрушень величин названих показників порівняно з результатами інтактної групи.

Вочевидь, пригнічення активації NF-κB запобігає експресії генів, що кодують СОД [13]. Зменшення утворення пероксиду водню в реакції за участю СОД обмежує вироблення та активність каталази, субстратом якої він є.

Виявлено дію інгібіторів активації NF-κB на показники гемокоагуляції за умов відтворення експериментального МС (табл. 4).

Так, уведення JSH-23 та метформіну гідрохлориду за умов експерименту збільшує протромбіновий час – відповідно до $(18,2 \pm 1,4)$ с та $(18,3 \pm 0,6)$ с, тобто на 30,0 % ($p < 0,05$) та 30,7 % ($p < 0,001$) порівняно з даними другої серії.

Уведення JSH-23 та метформіну гідрохлориду за наведених умов вірогідно збільшує АПТЧ до $(44,2 \pm 2,3)$ с та $(41,9 \pm 1,8)$ с відповідно, тобто на 23,8 % ($p < 0,02$) та 17,4 % ($p < 0,05$) порівняно з результатами другої серії.

Таблиця 3

Показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в крові білих щурів за умов відтворення метаболічного синдрому та впливу інгібіторів активації NF-κB, $M \pm m$ ($n = 20$)

Показник	Серія дослідів			
	Інтактні тварини	Відтворення МС		
		Контроль	+ JSH-23	+ Метформін
Концентрація ТБК-реактантів, мкмоль/л	$11,54 \pm 0,90$	$18,27 \pm 0,59^*$	$13,46 \pm 0,59^{**}$	$13,94 \pm 0,90^{**}$
Приріст концентрації ТБК-реактантів за час інкубації, мкмоль/л	$15,87 \pm 1,23$	$25,00 \pm 1,44^*$	$17,31 \pm 0,90^{**}$	$17,31 \pm 1,18^{**}$
СОД, од. акт.	$1,97 \pm 0,09$	$1,36 \pm 0,15^*$	$1,63 \pm 0,19$	$1,62 \pm 0,21$
Каталазне число	$1,77 \pm 0,12$	$1,16 \pm 0,16^*$	$1,43 \pm 0,19$	$1,56 \pm 0,17$

Таблиця 4

Показники гемокоагуляції за умов відтворення метаболічного синдрому та впливу інгібіторів активації NF-κB, $M \pm m$ ($n = 20$)

Показник	Серія дослідів			
	Інтактні тварини	Відтворення МС		
		Контроль	+ JSH-23	+ Метформін
Протромбіновий час, с	$19,2 \pm 0,5$	$14,0 \pm 0,5^*$	$18,2 \pm 1,4^{**}$	$18,3 \pm 0,6^{**}$
АПТЧ, с	$48,2 \pm 1,7$	$35,7 \pm 1,4^*$	$44,2 \pm 2,3^{**}$	$41,9 \pm 1,8^{**}$
Тромбіновий час, с	$52,8 \pm 2,2$	$37,9 \pm 2,0^*$	$48,9 \pm 2,9^{**}$	$45,9 \pm 3,3$
Фібринолітична активність плазми, хв	$162,8 \pm 5,7$	$187,2 \pm 4,5^*$	$165,9 \pm 6,1^{**}$	$170,4 \pm 5,9$

Тромбіновий час за умов експерименту вірогідно змінюється тільки при введенні JSH-23. При цьому виявляється збільшення цього показника до $(48,9 \pm 2,9)$ с, тобто на 29,0 % ($p < 0,02$) порівняно з даними другої серії.

Застосування метформіну гідрохлориду не виявило суттєвий вплив на кінцевий етап гемокоагуляції – утворення фібрину.

Застосування JSH-23 за умов моделювання МС достовірно зменшує час розчинення згустку, встановлений за лізісом еуглобулінової фракції, до $(165,9 \pm 6,1)$ хв, тобто на 11,4 % ($p < 0,05$) порівняно з результатом другої серії. Ці зміни вказують на збільшення фібринолітичної активності плазми крові. Уведення метформіну гідрохлориду за умов експерименту вірогідно не впливає на цей показник.

Відомо, що з активацією NF- κ B пов'язана експресія генів низки прозапальних цитокінів (інтерлейкінів-1,-6,-8,-12, фактора некроза пухлини- α тощо). Це може призводити до суттєвих зрушень коагуляційного, тромбоцитарно-судинного гемостазу та системи фібринолізу. Так, названі вище цитокіни сприяють експресії тканинного фактора на ендотеліальних клітинах, моноцитах і макрофагах, а також пригнічують активність природних антикоагулянтів, завдяки чому посилюють згортання крові та тромбоутворення [14].

Обмеження гіперкоагуляційних зрушень за обома шляхами згортання крові при введенні JSH-23 та метформіну може бути пов'язане також з пригнічен-

ням NF- κ B-опосередкованої активації ПОЛ, що відповідає сучасним уявленням про взаємозв'язок між процесами ПОЛ та гемостазом, який може здійснюватися в цьому випадку за схемою: «активація ПОЛ – тромбінемія» [15].

Висновки

1. Уведення білим щурам інгібіторів активації NF- κ B JSH-23 і метформіну гідрохлориду за умов експериментального МС обмежує гіперглікемію, підвищує чутливість тканин до інсуліну, знижує прояви дисліпопротеїнемії та гіпертріацилгліцеролемії, проте вірогідно не позначається на концентрації холестеролу.

2. Застосування інгібіторів активації NF- κ B JSH-23 і метформіну гідрохлориду за умов експериментального МС знижує у крові щурів концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, підвищує антиоксидантний потенціал, але суттєво не впливає на активність СОД і каталази.

3. Уведення білим щурам інгібітора активації NF- κ B JSH-23 за умов відтворення МС впливає на показники згортання крові, зокрема, обмежує процес гіперкоагуляції за зовнішнім і внутрішнім шляхами, коригує час утворення фібрину та збільшує фібринолітичну активність плазми. Застосування метформіну гідрохлориду за умов експерименту обмежує процес гіперкоагуляції за зовнішнім і внутрішнім шляхами, проте достовірно не впливає на стан кінцевого етапу гемокоагуляції (утворення фібрину) та фібриноліз.

1. Загайко А. Л. Метаболічний синдром: механізми розвитку та перспективи антиоксидантної терапії / А. Л. Загайко, Л. М. Вороніна, К. В. Стрельченко. – Харків : Вид-во «Золоті сторінки», 2007. – 216 с.
2. Показатели системы гемостаза и их взаимосвязи с основными компонентами метаболического синдрома / Е. М. Идрисова, Э. А. Бушкова, Н. М. Краснова [и др.] // Сибирский мед. журн. – 2007. – Т. 22, № 4. – С. 106–112.
3. ICD-9-CM Coordination and Maintenance Committee Meeting. [Електронний ресурс] – 2000, May 11. – Режим доступу: <http://www.cdc.gov/nchs/data/icd9/icdp0500.pdf>
4. Кайдашев І. П. Активация NF- κ B при метаболічному синдромі / І. П. Кайдашев // Фізіол. журн. – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 93–101.
5. Napetschnig J. Molecular basis of NF- κ B signaling / J. Napetschnig, H. Wu // Ann. Rev. Biophys. – 2013. – V. 42. – P. 443–468.
6. Kumar A. JSH-23 targets nuclear factor-kappa B and reverses various deficits in experimental diabetic neuropathy: effect on neuroinflammation and antioxidant defence / A. Kumar, G. Negi, S. S. Sharma // Diabetes Obes. Metab. – 2011. – V. 13, № 8. – P. 750–758.
7. Metformin inhibits TNF-alpha-induced I kappa B kinase phosphorylation, I kappa B alpha degradation and IL-6 production in endothelial cells through PI3-dependent AMPK phosphorylation / Y. L. Huang, S. H. Chiang, C. H. Hsueh [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2009. – V. 134, № 2. – P. 169–175.

8. The effect of metformin on the myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in the rat model of diabetes mellitus type II / E. Kravchuk, E. Grineva, A. Bairamov [et al.] // *Exp. Diabetes Res.* – 2011. – doi: 10.1155/2011/907496.
9. Пат. 93517 Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання метаболічного синдрому / Кайдашев І. П., Костенко В. О., Талаш В. В. [та ін.]; № u 2014 02769; заявл. 19.03.2014, опубл. 10.10.2014, Бюл. № 19.
10. Коваленко В. Н. Возможности корректирующего влияния системной энзимотерапии на компоненты синдрома инсулинорезистентности / В. Н. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // *Укр. кардіол. журн.* – 2009. – Дод. 1. – С. 192–202.
11. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Л. В. Беркало, О. В. Бобович, Н. О. Боброва [та ін.]; за ред. І. П. Кайдашева. – Полтава, 2003. – 320 с.
12. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex / Z. Gao, D. Hwang, F. Bataille [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – V. 277. – P. 48115–48121.
13. Extracellular superoxide dismutase is upregulated with inducible nitric oxide synthase after NF-kappa B activation / T. C. Brady, L. Y. Chang, B. J. Day [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1997. – V. 273, № 5 (Pt 1). – P. L1002–L1006.
14. Кузник Б. И. Цитокины и система гемостаза II. Цитокины и коагуляционный гемостаз / Б. И. Кузник // *Тромбоз, гемостаз и реология.* – 2012. – № 3. – С. 9–29.
15. Мищенко В. П. Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и гемостаз / В. П. Мищенко, И. В. Мищенко, О. И. Цебржинский. – Полтава : АСМИ, 2005. – 159 с.

В. В. Талаш, В. О. Костенко

Вплив інгібіторів активації ядерного фактора κB на метаболізм і гемокоагуляцію за умов відтворення метаболічного синдрому

У експерименті на 40 білих щурах досліджено вплив інгібіторів активації ядерного фактора κB (NF- κB), дія яких реалізується за участю різних механізмів – через порушення процесу ядерної транслокації цього чинника (JSH-23, 4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-діамін) та шляхом пригнічення фосфорилування І κB -кінази та деградації І $\kappa\text{B}\alpha$ (метформіну гідрохлорид) – на показники вуглеводного та ліпідного обміну, вільнорадикальних процесів, гемокоагуляції за умов відтворення метаболічного синдрому (МС).

Застосування JSH-23 (у дозі 1 мг/кг маси тварини, 2 рази на 1 тиждень) та метформіну гідрохлориду (у дозі 200 мг/кг маси тварини, через 1 день) протягом відтворення МС зменшує концентрацію глюкози в сироватці крові на 17,8 % ($p < 0,05$) та 13,3 % ($p < 0,02$) відповідно. За даними підшкірного інсулінового тесту в щурів, яким відтворювали МС та вводили JSH-23 та метформіну гідрохлорид, зменшення вмісту глюкози в сироватці крові через 60 хв після введення 0,2 МО інсуліну в 2,38 разу ($p < 0,001$) та 2,03 разу ($p < 0,001$) відповідно перевищує результат серії з моделюванням МС, що підтверджує суттєве покращання чутливості тканин до інсуліну.

Уведення JSH-23 і метформіну гідрохлориду за умов відтворення МС зменшує в сироватці крові концентрацію ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (на 26,9 %, $p < 0,01$, та 17,7 %, $p < 0,02$) та триацилгліцеролів (на 53,7 %, $p < 0,01$, та 46,9 %, $p < 0,01$), знижує концентрацію ТБК-активних сполук (на 26,3 %, $p < 0,001$, та 23,7 %, $p < 0,01$) та її приріст за час інкубації в прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині (на 30,8 %, $p < 0,01$, та 30,8 %, $p < 0,01$), але суттєво не впливає на активність супероксиддисмутази та каталази.

Застосування JSH-23 і метформіну гідрохлориду за умов експерименту збільшує протромбіновий час (на 30,0 %, $p < 0,05$, та 30,7 %, $p < 0,001$), активований парціальний тромбoplastиновий час (на 23,8 %, $p < 0,02$, та 17,4 %, $p < 0,05$). Уведення JSH-23 на відміну від метформіну гідрохлориду також підвищує тромбіновий час (на 29,0 %, $p < 0,02$) та зменшує час лізису еуглобулінової фракції (на 11,4 %, $p < 0,05$).

Таким чином, застосування JSH-23 і метформіну гідрохлориду за умов відтворення МС обмежує гіперглікемію, підвищує чутливість тканин до інсуліну, знижує прояви дисліпопротеїнемії та гіпертріацилгліцеролемії, обмежує пероксидне окиснення ліпідів, підвищує антиоксидантний потенціал.

Ключові слова: метаболічний синдром, інгібітори ядерного фактора κB , JSH-23, метформіну гідрохлорид

В. В. Талаш, В. А. Костенко

Влияние ингибиторов активации ядерного фактора κB на метаболизм и гемокоагуляцию при воспроизведении метаболического синдрома

В эксперименте на 40 белых крысах исследовано влияние ингибиторов активации ядерного фактора κB (NF- κB), действие которых реализуется с участием различных механизмов – посредством нарушения процесса ядерной транслокации этого фактора (JSH-23, 4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-диамин) и путем подавления фосфорилирования І κB -киназы и деградации І $\kappa\text{B}\alpha$ (метформина гидрохлорид) – на показатели углеводного и липидного обмена, свободнорадикальных процессов, гемокоагуляции в условиях воспроизведения метаболического синдрома (МС).

Введение JSH-23 (в дозе 1 мг/кг массы животного, 2 раза в 1 неделю) и метформина гидрохлорида (в дозе 200 мг/кг, через 1 день) в течение моделирования МС уменьшает концентрацию глюкозы в сыворотке крови на 17,8 % ($p < 0,05$) и 13,3 % ($p < 0,02$) соответственно. По данным подкожного инсулинового теста у крыс, которым воспроизводили МС и вводили JSH-23 и метформина гидрохлорид, убыль содержания глюкозы в сыворотке крови через 60 мин после введения 0,2 МЕ инсулина в 2,38 раза ($p < 0,001$) и 2,03 раза ($p < 0,001$) соответственно превышает результат серии с моделированием МС, что подтверждает существенное улучшение чувствительности тканей к инсулину.

Применение JSH-23 и метформина гидрохлорида при моделировании МС уменьшает в сыворотке крови крыс концентрацию липопротеинов низкой и очень низкой плотности (на 26,9 %, $p < 0,01$, и 17,7 %, $p < 0,02$) и триацилглицеролов (на 53,7 %, $p < 0,01$, и 46,9 %, $p < 0,01$), снижает концентрацию ТБК-активных соединений (на 26,3 %, $p < 0,001$, и 23,7 %, $p < 0,01$) и её прирост за время инкубации в прооксидантном ферроаскорбатном буферном растворе (на 30,8 %, $p < 0,01$, и 30,8 %, $p < 0,01$), но существенно не влияет на активность супероксиддисмутазы и каталазы.

Введение JSH-23 и метформина гидрохлорида в условиях эксперимента увеличивает протромбиновое время (на 30,0 %, $p < 0,05$, и 30,7 %, $p < 0,001$), активированное парциальное тромбoplastиновое время (на 23,8 %, $p < 0,02$, и 17,4 %, $p < 0,05$). Введение JSH-23 в отличие от метформина гидрохлорида также увеличивает тромбиновое время (на 29,0 %, $p < 0,02$) и уменьшает время лизиса эуглобулиновой фракции (на 11,4 %, $p < 0,05$).

Таким образом, назначение JSH-23 и метформина гидрохлорида в условиях моделирования МС ограничивает гипергликемию, повышает чувствительность тканей к инсулину, снижает проявления дислипидотеинемии и гипертриацилглицеролемии, снижает в крови концентрацию вторичных продуктов перекисидного окисления липидов, повышает антиоксидантный потенциал.

Ключевые слова: метаболический синдром, ингибиторы ядерного фактора κB , JSH-23, метформина гидрохлорид

V. V. Talash, V. A. Kostenko

Effect of inhibitors of nuclear factor κB activation upon metabolism and hemocoagulation under modeled metabolic syndrome

This experiment carried on 40 white rats was aimed to investigate the effect of inhibitors of nuclear factor κB (NF- κB) activation, which action is realized by different mechanisms, and namely, by disrupting the nuclear translocation of this factor (JSH-23, (4-methyl-N-(3-phenylpropyl)benzene-1,2-diamine) and by inhibiting phosphorylation of I κ B-kinase and degradation of I κ B α (metformin hydrochloride), that provide the effect on the state of carbohydrate and lipid metabolism, free radical processes, and hemocoagulation under modeled metabolic syndrome (MS).

Administration of JSH-23 (in a dose of 1 mg/kg of body weight, 2 times a week) and metformin hydrochloride (in a dose of 200 mg/kg of body weight in a day) during the period MC being modeled reduces the blood glucose concentration by 17,8 % ($p < 0,05$) and 13,3 % ($p < 0,02$). According to subcutaneous insulin test in rats, which were subjected to MS modeling and were injected JSH-23 and metformin hydrochloride, the decrease in the blood glucose concentration in 60 min following the administration of 0,2 IU of insulin exceeds the result of a series with modeled MS respectively in 2,38 times ($p < 0,001$) and 2.03 times ($p < 0,001$), confirming the significant improvement in tissue sensitivity to insulin.

Administration of JSH-23 and metformin hydrochloride during MS modeling reduces serum concentrations of LDL and very low density lipoproteins (by 26,9 %, $p < 0,01$, and by 17,7 %, $p < 0,02$), and triacylglycerols (by 53,7 %, $p < 0,01$ and by 46,9 %, $p < 0,01$), decreases the concentration of TBA-active compounds (by 26,3 %, $p < 0,001$, and by 23,7 %, $p < 0,01$) and its increase during incubation in prooxidant ferro-ascorbate buffer solution (by 30,8 %, $p < 0,01$, and by 30,8 %, $p < 0,01$), but does not significantly affect the activity of superoxide dismutase and catalase.

Administration of JSH-23 and metformin hydrochloride on experimental conditions accelerates prothrombin time (by 30,0 %, $p < 0,05$, and by 30,7 %, $p < 0,001$), activated partial thromboplastin time (by 23,8 %, $p < 0,02$, and by 17,4 %, $p < 0,05$). In addition, the introduction of JSH-23 (as opposed to metformin hydrochloride) also extends thrombin time (by 29,0 %, $p < 0,02$) and limits time of lysis of euglobulin fraction (by 11,4 %, $p < 0,05$).

Thus, the administration of JSH-23 and metformin hydrochloride under modeled MS limits hyperglycemia, increases tissue sensitivity to insulin, reduces signs of dyslipoproteinemia and hypertriacylglycerolemia, lowers blood concentration of lipid peroxidation by-products, enhances antioxidant capacity.

Key words: metabolic syndrome, inhibitors of nuclear factor κB , JSH-23, metformin hydrochloride

Надійшла: 27.02.2015 р.

Контактна особа: Талаш Вікторія Володимирівна, аспірант, кафедра патофізіології, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», буд. 23, вул. Шевченка, м. Полтава, 36101.
Тел.: + 38 0 53 227 44 11. Електронна пошта: talash21@mail.ru