

ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ЛІПОФЛАВОНУ® НА РІВЕНЬ ГЛЮКОЗИ В КРОВІ ТА СУДИННУ ДИСФУНКЦІЮ У ЩУРІВ ІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ДІАБЕТОМ¹

Клименко К. І., Зеленський Д. С., Соловйов А. І.

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ
Kate_Klimenko@bigmir.net

Цукровий діабет (ЦД) є одним із найпоширеніших хронічних захворювань, і кількість хворих продовжує стрімко зростати. За ЦД 1 типу, який складає 5–10% усіх випадків, причиною гіперглікемії є аутоімунне пошкодження β -клітин підшлункової залози, в результаті чого знижується продукція інсуліну [1]. Численні зміни у функціонуванні судинної стінки, що виникають на фоні гіперглікемії, призводять до розвитку діабетичних мікро- та макроангіопатій, які є основним фактором зменшення тривалості життя хворих на ЦД як 1, так і 2 типу [2].

Відомо, що в регуляції судинного тонуусу важливу роль відіграє активність ендотеліальних (ЕК) та гладеньком'язових клітин (ГМК) судинної стінки [3]. Зниження ендотелій-залежної вазодилатації та гіперскоротливості судин є однією із основних патологій, що призводять до судинної дисфункції за умов ЦД [4].

Встановлено, що ендотелій-залежна вазодилатація асоційована із зростанням внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) у ЕК. Зростання $[Ca^{2+}]_i$ модулює активність ендотелій-залежного гіперполяризуючого фактору (ЕЗГФ), а також

сприяє синтезу оксиду азоту (NO) за рахунок активації NO-синтаз [5]. Окрім того, Ca^{2+} -сигналізація в ЕК є важливою для регуляції ангіогенезу, росту та проліферації ЕК [6]. Ще одним важливим регулятором вазодилатації є гіперполяризація під впливом NO плазматичної мембрани ГМК, яка визначається функціональною активністю K^+ -каналів [3].

З іншого боку, зростання $[Ca^{2+}]_i$ в ГМК за рахунок вивільнення Ca^{2+} із внутрішньоклітинних депо, а також його входу із позаклітинного простору, призводить до вазоконстрикції [3]. За патологічної гіперскоротливості судин констрикція ГМК може спостерігатись навіть без зростання $[Ca^{2+}]_i$ внаслідок протейнінази С (ПКС) опосередкованої Ca^{2+} сенситизації міофіламентів [7].

На сьогоднішній день існує цілий ряд досліджень, що демонструють позитивний вплив біофлавоноїдів на серцево-судинну систему. Зокрема, кверцетин, один із найбільш вивчених біофлавоноїдів, має антиоксидантні властивості, до того ж, був показаний його відновлюючий вплив на функціонування судинної стінки та рівень глюкози в крові за ЦД [8]. Нещодавні дослідження засвідчили,

¹Робота виконана в межах академічної теми відділу експериментальної терапії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» «Ідентифікація фармакологічних мішеней, які відповідають за розвиток серцево-судинних порушень при цукровому діабеті» (номер держреєстрації 0112U000825). Організацією, що фінансує роботу, є НАМН України.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

що ліпосоми є не тільки ефективним засобом доставки препарату, але й здатні самі справляти модулюючий вплив на функціонування судинної стінки [9]. Проте, вплив ліпосомального кверцетину на рівень глюкози в крові, $[Ca^{2+}]_i$ в судинній стінці та судинну дисфункцію мало досліджений.

Саме тому метою нашого дослідження

стало визначення впливу тривалого внутрішньоочеревинного введення кверцетин-вмісних фосфатидилхолінових ліпосом у вигляді препарату Ліпофлавіон® на рівень глюкози в крові щурів із ЦД, функціональний стан судинної стінки, зміни Ca^{2+} -чутливості та судинного тону до та після введення Ліпофлавіону®.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усі досліді проводились відповідно до вимог Європейської конвенції захисту тварин, що використовуються в експериментальних та інших цілях, та були ухвалені комітетом з етики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Дослідження проводились на самцях щурів лінії Вістар-Кіото (маса тіла 180–200 г, $n = 40$).

Цукровий діабет індукували одноразовою внутрішньоочеревинною ін'єкцією стрептозоцину (СТЗ, 60–65 мг/кг), який розчиняли в буферному розчині, що містив 0,9% NaCl та 10 ммоль/л цитрату. Рівень глюкози в крові вимірювали через 1 місяць після ін'єкції СТЗ і в день досліду у всіх груп тварин. Розвиток діабету визначали за наявністю гіперглікемії, застосовуючи глюкометр Bionime (BIONIME Rightest GM 300, Швейцарія).

Кверцетин-вмісні фосфатидилхолінові ліпосоми застосовували у вигляді препарату Ліпофлавіон® («Биолек», Харків) наступного складу: лецитин-стандарт 550 мг, кверцетин 15 мг, лактоза 320 мг. Ліпофлавіон® у дозі 1,4 мг/кг у перерахунку на діючу речовину кверцетин вводили внутрішньоочеревинно з інтервалом у 48 годин протягом двох тижнів. Надалі рівень глюкози визначали щодня після 3-годинного голодування.

Гладеньком'язові клітини аорти виділяли після попередньої анестезії (кетамін 45 мг/кг, ксилазин 10 мг/кг) щурів та евтаназії шляхом декапітації. Грудну аорту очищували від сполучної тканини і витримували протягом 5–10 хв. в безкальцієвому розчині Кребса, наступного складу (в ммоль/л): 140 NaCl; 5,9 KCl; 2,5 $MgCl_2$; 11,5 глюкоза; 10 HEPES, рН 7,4. Аорту розрізали на кільцеві сегменти розміром $2 \times$

2 мм, які інкубували (33 хв., $37^\circ C$) в безкальцієвому розчині Кребса з додаванням колагенази типу ІА (2 мг/мл), пронази Е (0,5 мг/мл) та бичачого сироваткового альбуміну (2 мг/мл). Надалі кільця аорти відмивали від ферментів у безкальцієвому розчині Кребса та виділяли клітини шляхом багаторазового піпетування. ГМК зберігали в холодильнику ($+ 5^\circ C$) та досліджували протягом 4 годин.

Реєстрацію скоротливої активності проводили в ізометричному режимі на ізольованих кільцевих сегментах аорти, які виділяли вищезазначеним способом. Кільцеві сегменти шириною 1–2 мм розміщували на двох сталевих гачках у проточній плексигласовій термостабілізованій ($37^\circ C$) камері об'ємом 0,5 мл. Після попереднього пасивного розтягнення із силою 1300–1400 мг кільця аорти перфузувались буферним розчином Кребса із сталою швидкістю 1,5 мл/хв. за допомогою перистальтичного насоса IPS ISM 930 «Ismatec» (Німеччина). Для визначення ендотелій-залежної вазодилатації застосовували аплікацію ацетилхоліну (АХ, $10^{-9} - 10^{-5}$ моль/л) на попередньо скорочені норадреналіном (НА, 10^{-6} моль/л) судинні препарати. Дилатаційні реакції виражали у відсотках від скорочення НА.

Реєстрацію $[Ca^{2+}]_i$ проводили одночасно із реєстрацією констрикторної відповіді на фенілефрин (ФЕ, 10^{-6} моль/л) на кільцевих сегментах аорти, які вивертали шаром ендотелію назовні. Досліді виконували в камері об'ємом 300 мкл на предметному столі флуоресцентного мікроскопу ЛЮМАМ-І2 (С.-Петербург, Росія). Зміни $[Ca^{2+}]_i$ вимірювали з використанням флуоресцентного кальцієвого індикатора Fura-2 [10]. Завантаження барвником кілець здійснювали

у захищеному від світла місці (+20 °С, 4 год.) у розчині наступного складу: Fura-2AM 10 мкмоль/л; DMSO 2,5% (по об'єму); Pluronic F-127 0,5% (за масою); розчин Кребса 95% (по об'єму), рН — 7,35. Після завантаження судинні сегменти витримували 30 хв. у розчині Кребса. Дослідний зразок фіксували на гачках датчику скорочень у робочій камері за температури 36 °С, із навантаженням 10–15 мН. Реєстрували сумарний флуоресцентний сигнал від ЕК та ГМК. Всі розчини подавались до камери зі швидкістю 1 мл/хв. (перистальтичний насос Masterflex).

Результати вимірювань $[Ca^{2+}]_i$ представлені як співвідношення інтенсивності флуоресцентних сигналів (I) при 340 та 380 нм ($R = I_{340 \text{ nm}} / I_{380 \text{ nm}}$), за вирахування значення фонові флуоресценції застосуванням розчину Кребса із Mn^{2+} (20 мМ) [11].

Також визначали співвідношення зміни тонуусу кілець аорти та зміни $[Ca^{2+}]_i$, яке нормували до показників здорових тварин.

Реєстрацію вихідного трансмембранного струму здійснювали за допомогою методу фіксації потенціалу (patch-clamp) в модифікації «whole-cell perforated patch» із застосуванням антибіотика амфотерицину Б. В ході досліду використовували підсилювач Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., США), аналого-цифровий перетворювач (АЦП) Digidata 1200B (Axon Instruments Inc., США) та програмне забезпечення pClamp Software (V.6.02, Axon Instruments

Inc., США). Іонні струми були нормалізовані до пА/пФ. Мікропіпетки виготовляли з боросилікатного скла (Clark Electromedical Instruments, Pangbourne Reading, Великобританія) та заповнювали розчином наступного складу (в ммоль/л): 140 KCl; 10 NaCl; 1,2 MgCl₂; 10 HEPES; 11,5 D-глюкоза; 2 етиленгліколь-біс (2-аміноетил-ефір) тетраоцтова кислота (EGTA); 1 CaCl₂ (рН 7,3); 250 мкг/мл амфотерицин Б. Опір піпеток становив 2,5–5 МОм. Зовнішній розчин містив (в ммоль/л): 140 NaCl; 5,9 KCl; 2,5 CaCl₂; 1,2 MgCl₂; 10 HEPES; 11,5 D-глюкоза (рН 7,4).

Усі неорганічні сполуки одержували від Sigma Chemical Co. (США), Fura-2 AM — від Molecular Probes, Inc. (США).

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням комп'ютерних програм EXCEL 5.0 та OriginPro 7.5 (Microcal Software Inc.). Перевірку вибірок на нормальність розподілу дат здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Дані представлені у вигляді середнього арифметичного (\bar{X}) та стандартної похибки середнього арифметичного ($S_{\bar{X}}$) для певної вибірки (n). Наявність значущих відмінностей між середніми величинами визначали за t-критерієм Ст'юдента. Відмінності вважалися статистично значущими при значеннях $p < 0,05$. Величини середньої ефективної концентрації ацетилхоліну (АХ) виражені як від'ємний логарифм концентрації (EC_{50}).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В день досліду рівень глюкози в крові діабетичних тварин (n=9) становив $31,8 \pm 0,5$ ммоль/л і був статистично значуще ($p < 0,05$) вищим ніж в контрольній групі ($7,3 \pm 0,3$ ммоль/л, n=8).

На першому етапі дослідження було проаналізовано зміни рівня глюкози в крові діабетичних щурів протягом 12 днів введення Ліпофлакону® із 48-годинним інтервалом. Застосування Ліпофлакону® викликало значуще зниження рівня глюкози, що мало транзиторно-осциляторний характер (рис. 1). Введення Ліпофлакону® на 12-й день призвело до статистично зна-

чушого ($p < 0,05$) зниження рівня глюкози ($26,9 \pm 0,9$, n=8) порівняно з показниками діабетичних тварин.

На сьогодні механізм гіпоглікемічного ефекту кверцетину залишається остаточно не визначеним. Аналізуючи роботи інших дослідників, де кверцетин викликав дозозалежне зниження рівня глюкози у щурів із діабетом [12], можна стверджувати, що застосування кверцетину справляє протективний ефект на морфологічні показники β -клітин підшлункової залози, сприяє продукції інсуліну за рахунок активації Ca^{2+} каналів

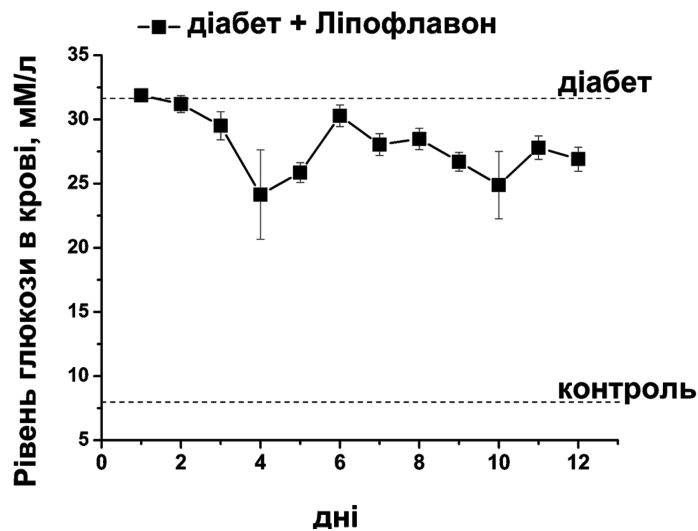


Рис. 1. Зміни рівня глюкози в крові щурів із стрептозотоцин-індукованим діабетом протягом введення Ліпофлавоу® (1,4 мг/кг за кверцетином) (* — $p < 0,05$ при порівнянні з показником у діабетичних тварин).

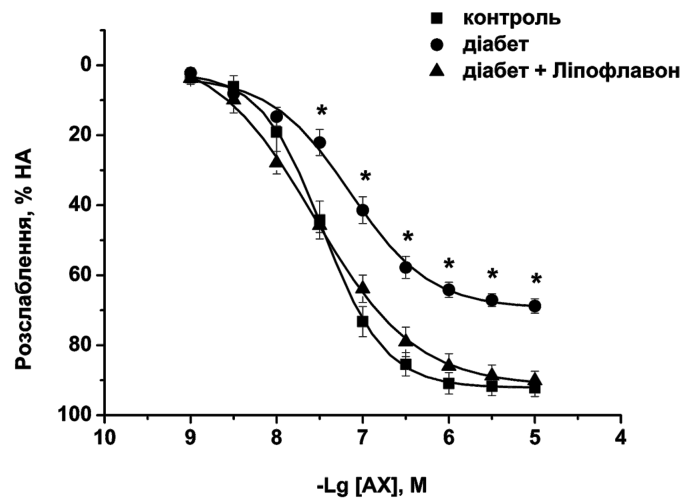


Рис. 2. Вплив курсового введення Ліпофлавоу® (1,4 мг/кг за кверцетином) на ендотелій-залежну вазодилатацію ізольованих судинних препаратів щурів із цукровим діабетом (* — $p < 0,05$ при порівнянні з контролем).

L-типу та зростанню чутливості до нього за умов СТЗ-індукованого діабету [13].

Дослідження функціонального стану ендотелію показало пригнічення АХ-індукованого розслаблення судинних препаратів тварин із ЦД у порівнянні із показниками здорових, що підтверджує дані інших дослідників [4]. Амплітуди розслаблення при цьому становили, відповідно, $68,8 \pm 2,05$ ($n = 9$, $p < 0,05$) та $92,18 \pm 2,47$ ($n = 8$) (рис. 2). Окрім того, за ЦД спостерігалось зниження чутливості до АХ: EC_{50} здорових тварин становила $7,48 \pm 0,08$

($n = 8$), тоді як у діабетичних тварин $EC_{50} = 7,13 \pm 0,09$ ($n = 9$, $p < 0,05$). Показано, що за ЦД інгібуючий вплив на ендотелій-залежну вазодилатацію гіперглікемія може справляти як безпосередньо [14], так і опосередковано через розвиток оксидативного стресу, формування кінцевих продуктів глікозилювання, активацію поліольного, гексозамінового шляху, регуляторного ферменту ПКС та ін. [5, 15].

На 12-й день курсового введення Ліпофлавоу® дилататорні відповіді судинних препаратів діабетичних тварин не відрізня-

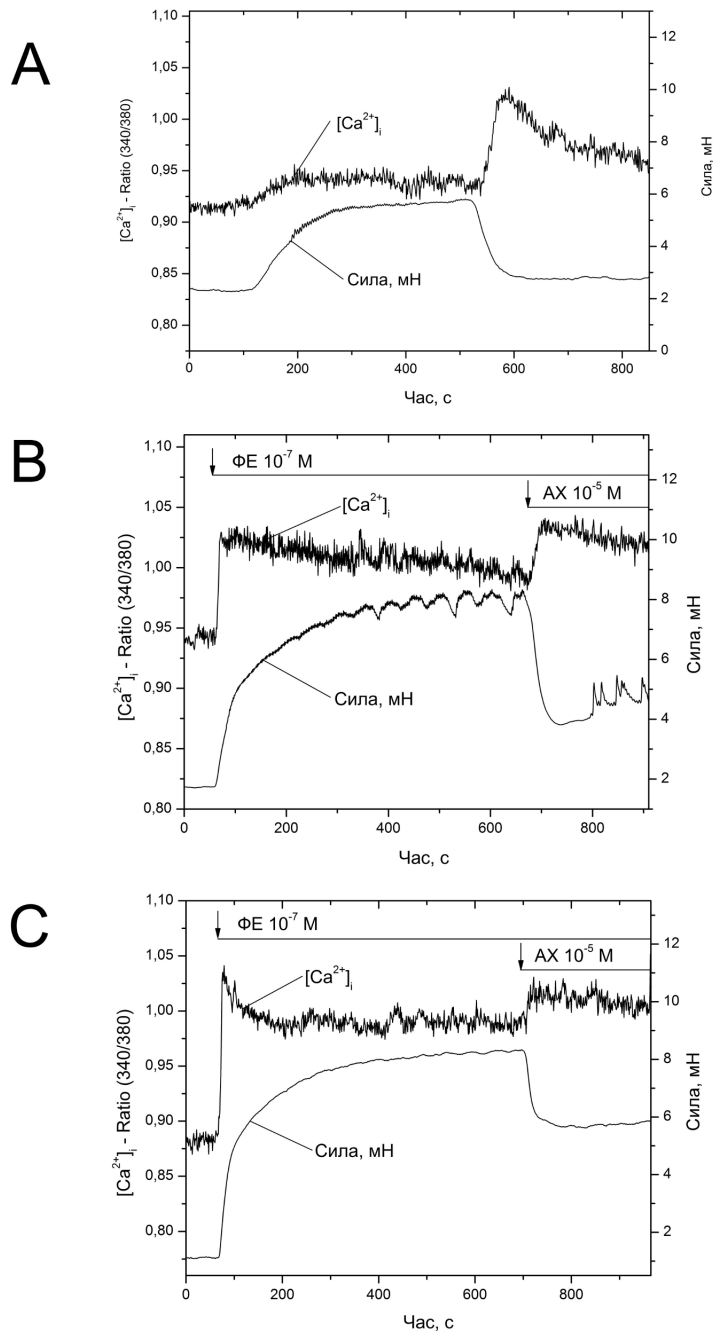


Рис. 3. Оригінальні записи судинних реакцій на фенілефрין (10^{-6} моль/л) та ацетилхолін (10^{-5} моль/л) із одночасною реєстрацією змін $[Ca^{2+}]_i$ у стінці аорти здорового щура (А), діабетичного (В) та діабетичного після тривалого введення Ліпофлавоу® (С).

лися від показників здорових ($90,1 \pm 2,69$, $n = 8$, $p > 0,05$). Чутливість до АХ також була відновлена до контрольних значень ($EC_{50} 7,56 \pm 0,07$, $n = 8$, $p > 0,05$) (рис. 2).

Попередні дослідження взаємозв'язку між змінами $[Ca^{2+}]_i$ в ЕК та ГМК із судинними реакціями показали зростання $[Ca^{2+}]_i$ під час констрикції, що свідчить про реєстрацію сигналу від ГМК, а також під час дилатації, що свідчить про реєстрацію си-

гналу від ЕК у всіх груп дослідних тварин. При цьому для констрикторних реакцій на ФЕ співвідношення амплітуди скорочення до $[Ca^{2+}]_i$ в ГМК здорових тварин становило $1 \pm 0,07$ ($n = 5$) (рис. 3, А), тоді як у діабетичних тварин — $2,5 \pm 0,09$ ($n = 5$, $p < 0,05$) (рис. 3, В), що свідчить про Ca^{2+} -сенситизацію міофіламентів. При цьому спостерігалася поява осциляцій судинного тону, які корелювали із осциляціями $[Ca^{2+}]_i$. Відомо,

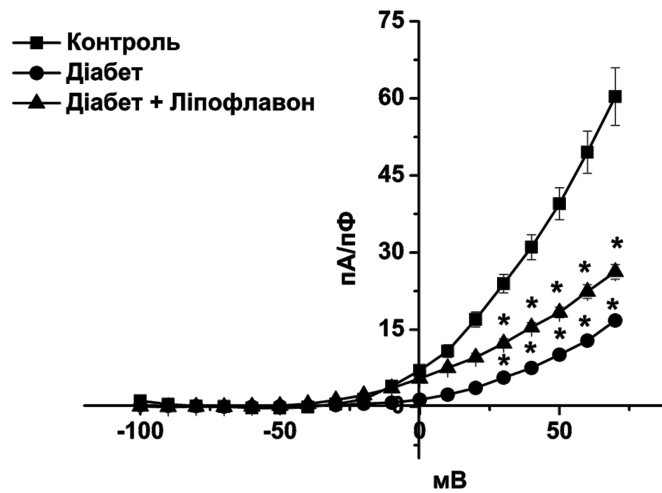


Рис. 4. Вплив курсового введення Ліпофлавоу® (1,4 мг/кг за кверцетином) на густину сумарного вихідного K^+ -струму ізолюваних гладеньком'язових клітин грудної аорти щурів (* — $p < 0,05$ при порівнянні з контролем).

що осциляції $[Ca^{2+}]_i$ залежать від осциляцій мембранного потенціалу [16], який визначає вірогідність відкритого стану як потенціал-залежних Ca^{2+} -каналів, так і Ca^{2+} -залежних K^+ -каналів великої провідності ($ВК_{Ca}$), що відіграють головну роль в процесах деполяризації та гіперполяризації мембрани ГМК. Отже, осциляторна активність судин може свідчити про десинхронізацію процесів скорочення та розслаблення, як і про схильність до розвитку вазоспазму.

На 12-ту добу курсового введення Ліпофлавоу® судинні сегменти діабетичних тварин демонстрували відсутність осциляцій під дією ФЕ (10^{-6} моль/л). При цьому співвідношення амплітуди скорочення до зростання $[Ca^{2+}]_i$ становило $1,78 \pm 0,08$ ($n = 5$, $p < 0,05$), що було значуще меншим за показники у діабетичних тварин (рис. 3, С). Це свідчить про зменшення чутливості міофіламентів до Ca^{2+} .

В наступній серії експериментів нами було досліджено сумарний вихідний K^+ -струм у ГМК грудної аорти контрольних щурів та щурів із СТЗ-індукованим діабетом. Сумарний вихідний K^+ -струм реєстрували у відповідь на ступінчасту деполяризацію плазматичної мембрани міоцитів від -100 до 70 мВ через кожні 300 мс при підтримуваному потенціалі -60 мВ. Сумарний вихідний K^+ -струм в ГМК аорти контрольних тварин при максимальному рівні деполяризації мембрани складав $60,3 \pm 5,62$ пА/пФ

($n = 10$). В той же час, його щільність в ГМК аорти тварин із СТЗ-індукованим діабетом була вірогідно нижчою і складала $16,8 \pm 0,94$ пА/пФ ($n = 10$, $p < 0,05$). Щільність K^+ -струму в ГМК аорти діабетичних щурів, яким вводили Ліпофлавоу® зростає до $26,3 \pm 1,43$ пА/пФ ($n = 9$, $p < 0,05$), що не досягало контрольних значень, проте статистично значуще відрізнялося від показників діабетичних тварин (рис. 4).

На сьогодні вже показаний відновлюючий вплив ліпосомального кверцетину на пригнічений сумарний вихідний K^+ -струм у ГМК аорти щурів із артеріальною гіпертензією після іонізуючої радіації [17]. Наші попередні дослідження свідчать про дозозалежність відновлюючого ефекту Ліпофлавоу® на сумарний вихідний K^+ -струм ізолюваних ГМК аорти щурів із експериментальним діабетом [18]. Серед механізмів підвищення сумарного вихідного K^+ -струму під дією антиоксиданту кверцетину варто зазначити активацію естрогенових рецепторів В-типу, які призводять до стимуляції активності $ВК_{Ca}$ [19], а також інгібування ПКС, яка справляє пригнічуючий вплив на $ВК_{Ca}$ [20]. Проте, визначення механізму впливу Ліпофлавоу® на функціонування судинної стінки потребує подальших досліджень.

Таким чином, отримані результати свідчать, що тривале введення Ліпофлавоу в концентрації $1,4$ мг/кг (в перерахунку на

кверцетин) призводить до зниження рівня глюкози в крові та відновлення функціонального стану судинної стінки. При цьому спостерігається зростання сумарного вихідного K^+ -струму в ізольованих ГМК та нор-

малізація ендотелій-залежної вазодилатації ізольованих кільцевих сегментів аорти. Ліпофлавонон[®] нівелює осциляції судинного тону у діабетичних тварин та знижує Ca^{2+} -чутливість міофіламентів.

ВИСНОВКИ

1. Антиоксидант Ліпофлавонон[®] у концентрації 1,4 мг/кг (за кверцетином) при тривалому введенні призводить до зниження рівня глюкози в крові, що має транзиторно-осциляторний характер.
2. Тривале введення Ліпофлавонону[®] відновлює пригнічену ендотелій-залежну вазодилатацію ізольованих кільцевих сегментів аорти та призводить до значущого зростання сумарного вихідного K^+ -струму в ізольованих гладеньком'язових клітинах.
3. На 12-ту добу курсового введення Ліпофлавонону[®] нівелює осциляції судинного тону, а також знижує чутливість до Ca^{2+} міофіламентів гладеньком'язових клітинах аорти щурів із стрептозотоцин-індукованим діабетом.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Atkinson MA, Maclaren NK. *N Engl J Med* 1994; 331:1428–1436.
2. Fowler MJ. *Clin Diabetes* 2008; 26(2):77–82.
3. Jackson WF. *Hypertension* 2000; 35(2):173–178.
4. Ding H, Triggle CR. *Pfugers Archiv* 2010; 459:977–994.
5. Naser N, Januszewski AS, Brown BE, et al. *Front Physiol* 2013; 4(38).
6. Munaron L, Fiorio Pla A. *Cur Med Chem* 2009; 16:4691–4703.
7. Soloviev AI, Bershtein SA. *J Hypertension* 1992; 10(2):131–136.
8. Annapurna A, Reddy CS, Akondi RB, Rao SR. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61(10):1365–74.
9. Stefanov AB, Solov'ev AI. *Doklady AN SSSR* 1983; 273(1):227–230.
10. Gryniewicz G, Poenie GM, Tsien RY. *J Biol Chem* 1985; 260:3440–3450.
11. Blatter LA, Wier WG. *Biophys J* 1990; 58:1491–1499.
12. Vessal M, Hemmati M, Vasei M. *Comp Biochem Physiol Comp Pharmacol Toxicol* 2003; 135:357–364.
13. Bardy G, Virsolvy A, Quignard JF, et al. *Br J Pharmacol* 2013; 169(5):1102–1113.
14. Hartge MM, Kintscher U, Unger T. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35:551–560.
15. Brownlee M. *Diabetes* 2005; 54:1615–1625.
16. Oishi H, Schuster A, Lambolely M. *Life Sci* 2002; 71(19):2239–2248.
17. Soloviev A, Tishkin S, Kyrychenko S. *Acta Physiologica Sinica* 2009; 63(3):201–210.
18. Klymenko KI, Novohac'ka TV, Kizub IV, Solovjov AI. *Farmakologija ta Likars'ka Toksykologija* 2012; 5(30):31–36.
19. Wang YJ, Lin MW, Wu SN, Sung RJ. *Biochem Pharmacol* 2007; 73(9):1347–1357.
20. Romero M, Jiménez R, Sánchez M, et al. *J Atherosclerosis* 2009; 202(1): 58–67.

ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ЛІПОФЛАВОНУ® НА РІВЕНЬ ГЛЮКОЗИ В КРОВІ ТА СУДИННУ ДИСФУНКЦІЮ У ЩУРІВ ІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ДІАБЕТОМ

Клименко К. І., Зеленський Д. С., Соловйов А. І.

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ
Kate_Klimenko@bigmir.net

В експерименті на щурах із стрептозоточин-індукованим діабетом встановлено, що тривале внутрішньочеревинне введення Ліпофлавоу в концентрації 1,4 мг/кг (в перерахунку на діючу речовину кверцетин) призводить до зниження рівня глюкози в крові, сприяє зростанню сумарного вихідного K^+ -струму в ізольованих гладеньком'язових клітинах та нормалізації ендотелій-залежної вазодилатації ізольованих кільцевих сегментів аорти. При цьому Ліпофлавоу® нівелює осциляції судинного тонуусу у діабетичних тварин та позитивно впливає на Ca^{2+} -сенситизацію міофіламентів.

К л ю ч о в і с л о в а : експериментальний діабет, аорта, судинна дисфункція, ендотелій-залежна вазодилатація, K^+ -струм, ліпофлавоу, кверцетин.

ВЛИЯНИЕ ЛИПОФЛАВОНА® НА УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ И СОСУДИСТУЮ ДИСФУНКЦИЮ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ДИАБЕТОМ

Клименко К. И., Зеленский Д. С., Соловьев А. И.

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев
Kate_Klimenko@bigmir.net

В експерименте на крысах со стрептозоточин-индуцированным диабетом установлено, что длительное внутрибрюшинное введение Липофлавоу® в концентрации 1,4 мг/кг (в перерасчете на действующее вещество кверцетин) приводит к снижению уровня глюкозы в крови, способствует возрастанию суммарного выходящего K^+ -тока в изолированных гладкомышечных клетках, а также нормализации эндотелий-зависимой вазодилатации изолированных кольцевых сегментов аорты. При этом Липофлавоу® нивелирует осцилляции сосудистого тонуса у диабетических животных и положительно влияет на Ca^{2+} -сенситизацию миофиламентов.

К л ю ч е в ы е с л о в а : экспериментальный диабет, аорта, сосудистая дисфункция, эндотелий-зависимая вазодилатация, K^+ -ток, липофлавоу, кверцетин.

THE EFFECT OF LIPOFLAVON® ON BLOOD GLUCOSE LEVEL AND VASCULAR DYSFUNCTION IN DIABETIC RATS

K. I. Klymenko, D. S. Zelenskiy, A. I. Soloviev

SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the NAMS of Ukraine», Kyiv
Kate_Klimenko@bigmir.net

In an experiment in rats with streptozotocin-induced diabetic found that long intraperitoneal administration of a Lipoflavon® at a concentration of 1.4 mg/kg (in the recalculation on the active ingredient Quercetin) leads to a decrease in blood glucose levels, contributes to increase the total effluent K^+ -current to isolated smooth muscle cells, as well as normalization of endothelium-dependent vasodilation of isolated aortic ring segments. At the same time Lipoflavon® eliminates oscillations of vascular tone in diabetic animals and has a positive effect on Ca^{2+} — sensitization of myofilaments.

K e y w o r d s : experimental diabetes, aorta, vascular dysfunction, endothelium-dependent vasodilatation, K^+ -current, Lipoflavon, Quercetin.