

ФАРМАКОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ АДИАХРОМА НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ

Л. Н. Малоштан¹, Омар Садек¹, В. П. Хиля², В. Н. Ковалев¹

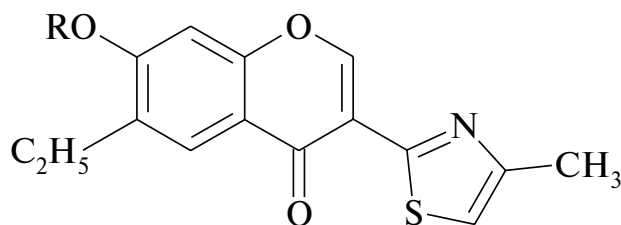
Изучали липидный обмен у животных с экспериментальным аллоксановым диабетом и исследовали терапевтический эффект нового оригинального препарата адиахром. Показателями исследования служили: уровни кетоновых тел, липопротеинов, холестерина и малонового диальдегида в сыворотке крови. Гипогликемический препарат адиахром в дозе 15 мг/кг внутрь оказывает влияние на липидный обмен у животных с экспериментальным аллоксановым диабетом. Адиахром уменьшает уровни кетоновых тел, липопротеинов, холестерина и малонового диальдегида в сыворотке крови в динамике при модельной патологии.

Ключевые слова: диабет, гипергликемия, гиперлипидемия, адиахром

ВВЕДЕНИЕ

При экспериментальном диабете в условиях абсолютной или относительной недостаточности инсулина соответственно нарушаются все основные виды обмена веществ — углеводный, липидный и т.д. Это приводит к развитию сосудистой патологии. Многие авторы связывают нарушение липидного обмена с развитием атеросклеротических изменений и микроангиопатий [1, 4, 9, 10]. Об этом свидетельствуют результаты определения продуктов перекисного окисления липидов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерина и др.

Целью данного исследования явилось изучение влияния нового гипогликемического препарата адиахрома — синтетического аналога природных флавоноидов (см. рисунок) на липидный обмен у животных с экспериментальным сахарным диабетом.



3-гетерилхромон

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на кроликах массой 2,0 – 2,5 кг с экспериментальным диабетом. Диабет вызывали внутривенным введением аллоксана [8].

Животные были разделены на 4 группы: 1) контрольная — интактная; 2) животные с экспериментальным диабетом, не получавшие лечения; 3) животные, получавшие адиахром ежедневно в дозе 15 мг/кг в течение 20 дней; 4) животные, получавшие глибенкламид ежедневно в дозе 5 мг/кг в течение 20 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования гипогликемических препаратов проводили на животных с гипергликемией, когда содержание глюкозы соответствовало 11 – 12 ммоль/л, что свидетельствует о развитии диабета средней степени тяжести у кроликов.

При диабете в инсулинзависимых тканях усиливается окисление липидов, что приводит к образованию кетоновых тел в крови. В связи с этим учитывали изменения этого показателя при лечении сахарного диабета у животных. Оказалось, что адиахром и глибенкламид достоверно уменьшали уровень кетоновых тел у кроликов к 7 – 14-м суткам эксперимента (табл. 1).

Таким образом, можно предположить, что адиахром нормализует содержание кетоновых тел влияя на ацетил-КоА, который при недостатке инсулина не участвует в синтезе жирных кислот, а переключается на образование кетоновых тел.

Далее было изучено влияние адиахрома и глибенкламида на ЛПНП — β -липопротеиды, которые являются основными холестериносодержащими соединениями. При диабете наблюдается увеличение содержания ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности

¹ Национальный фармацевтический университет, Украина, Харьков, 61002, ул. Пушкинская, 53.

² Киевский национальный университет им. Т. Г. Шевченко, Украина, Киев, бульвар Т. Г. Шевченко, 3.

Таблица 1. Влияние адиахрома и глибенкламида на уровень глюкозы и кетоновых тел в крови при экспериментальном диабете

Срок исследования, день	Адиахром	Глибенкламид	Контроль (диабет)
<i>Глюкоза, ммоль/л</i>			
1	11,39 ± 1,09	11,28 ± 0,22	12,01 ± 0,91
5	9,44 ± 0,68	9,55 ± 1,12	11,51 ± 0,81
7	7,75 ± 0,47**	6,54 ± 0,84**	12,03 ± 1,03
11	8,97 ± 0,40**	7,63 ± 0,63**	15,30 ± 2,01
14	7,95 ± 0,80**	7,59 ± 0,29**	16,00 ± 1,89*
18	6,21 ± 0,73*	7,35 ± 0,91*	—
21	5,69 ± 0,30*	6,19 ± 0,46*	—
<i>Кетоновые тела, мкмоль/л</i>			
1	3,24 ± 0,36	3,09 ± 0,06	2,29 ± 0,07
5	2,75 ± 0,10*	2,02 ± 0,29	2,57 ± 0,04*
7	2,93 ± 0,07*	2,83 ± 0,09*	3,89 ± 0,08*
11	1,40 ± 0,08**	2,07 ± 0,11	2,80 ± 0,12
14	1,73 ± 0,09**	1,67 ± 0,18**	3,45 ± 0,13*
18	1,62 ± 0,26*	1,30 ± 0,01*	—
21	1,07 ± 0,18*	0,92 ± 0,03**	—

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 различия статистически значимы при сравнении: * — с началом лечения препаратами; ** — с контролем.

(ЛПОНП), что способствует нарушению кислородно-транспортной системы крови и гипоксии тканей. Одновременно липопротеиды способны забирать холестерин из мембран клеток и транспортировать его к печени, обеспечивая антиатерогенный эффект [6, 7].

Лечебный эффект адиахрома проявлялся на 7 сутки, гиперлипидемия снизилась с $6,4 \pm 0,6$ до $4,8$ —

Таблица 2. Влияние адиахрома и глибенкламида на уровень холестерина и липопротеидов в сыворотке крови при экспериментальном диабете

Срок исследования, день	Адиахром	Глибенкламид	Контроль (диабет)
<i>Холестерин, ммоль/л</i>			
1	2,0 ± 0,1	2,6 ± 0,2	2,8 ± 0,04
5	2,4 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,64 ± 0,01
7	1,8 ± 0,05**	2,9 ± 0,1	2,46 ± 0,08*
11	1,6 ± 0,04**	2,0 ± 0,03	2,99 ± 0,07*
14	0,90 ± 0,02**	1,9 ± 0,2**	3,04 ± 0,05*
18	1,5 ± 0,1*	1,9 ± 0,03*	—
21	1,6 ± 0,09*	1,9 ± 0,04*	—
<i>ЛПНП и ЛПОНП, ммоль/л</i>			
1	6,4 ± 0,6	6,7 ± 0,4	6,1 ± 0,3
5	5,8 ± 0,2	4,7 ± 1,2*	5,7 ± 0,1
7	4,8 ± 0,15**	6,2 ± 0,6	7,9 ± 0,2*
11	5,0 ± 0,3**	8,9 ± 0,7	9,0 ± 0,8*
14	4,6 ± 0,2**	6,4 ± 0,6	9,9 ± 0,7*
18	3,8 ± 0,4*	5,6 ± 0,4*	—
21	3,9 ± 0,5*	5,2 ± 0,2*	—

0,15 ммоль/л, на 18 день уровень липопротеинов в крови нормализовался (табл. 2).

Глибенкламид не проявлял выраженного влияния на липопротеины. На 5-й день отмечалось снижение уровня липопротеидов. На 18-й день не наблюдалось нормализации уровней липопротеинов в крови, но прослеживалась тенденция к снижению.

Таким образом, экспериментально доказан положительный эффект адиахрома на уровень липопротеинов. Глибенкламид не проявил выраженного влияния на уровни липопротеинов.

Аналогичные наблюдения были зарегистрированы при изучении уровня холестерина в крови экспериментальных животных. Адиахром равномерно снижал уровень холестерина в течение всего эксперимента и к 11-м суткам был ниже базального уровня. Глибенкламид проявил менее выраженную активность в сравнении с адиахромом (табл. 2). Следовательно, адиахром оказывает более выраженное действие на холестериновый обмен у животных с экспериментальным диабетом, чем глибенкламид.

Одним из возможных механизмов атерогенеза является активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в организме человека и животных. Накопление продуктов ПОЛ приводит ко многим патологическим изменениям, которые проявляются инактивацией мембранных ферментов, нарушением проницаемости биомембран, а это в итоге приводит к гибели клеток.

Вторичные продукты ПОЛ (альдегиды и кетоны) образуют на мембранах, особенно сосудов, белково-липидные комплексы, что приводит к накоплению в них атерогенных липопротеидов [2, 3, 5].

В результате эксперимента установлено, что при лечении адиахромом наблюдалось снижение активности ПОЛ, а именно конечного продукта — МДА в сравнении с контрольной группой животных (табл. 3). К концу эксперимента уровень малонового диальдегида (МДА) соответствовал нормальному содержанию его в крови. После лечения глибенкламидом в опытной

Таблица 3. Влияние адиахрома и глибенкламида на уровень ПОЛ в сыворотке крови при экспериментальном диабете

Срок исследования, день	Адиахром	Глибенкламид	Контроль (диабет)
<i>МДА, мкмоль/л</i>			
1	0,341 ± 0,025	0,361 ± 0,013	0,328 ± 0,028
5	0,370 ± 0,016	0,433 ± 0,032	0,338 ± 0,035*
7	0,351 ± 0,027	0,377 ± 0,017	0,490 ± 0,041*
11	0,279 ± 0,017**	0,316 ± 0,026**	0,402 ± 0,025*
14	0,294 ± 0,021**	0,334 ± 0,082	0,424 ± 0,033*
18	0,171 ± 0,018*	0,325 ± 0,044*	—
21	0,233 ± 0,047*	0,299 ± 0,027*	—

Примечание. МДА — малоновый диальдегид.

группе животных наблюдалось менее выраженное снижение содержания малонового диальдегида.

Следует отметить, что у животных, которых лечили адиахромом, уровень МДА достоверно был ниже, чем у животных, леченных глибенкламидом. Наблюдаемый эффект коррелирует со снижением β -липопротеидов и холестерина у животных с экспериментальным диабетом.

ВЫВОДЫ

1. Адиахром уменьшает уровень кетоновых тел, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности, холестерина и малонового диальдегида в сыворотке крови кроликов с аллоксановым диабетом.

2. Адиахром не уступает по активности глибенкламиду, а по ряду показателей превосходит его.

ЛИТЕРАТУРА

1. П. М. Боднар, А. О. Пешко, Г. П. Михальчишин та ін., *Український медичний часопис*, № 3, 78 – 83, (2001).

2. О. Н. Винокурова, *Медицина сегодня и завтра*, № 2, 66 – 70 (2001).
3. Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков, *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*, Наука, Москва (1972).
4. Н. И. Горбенко, *Экспер. и клин. фармакол.*, **5**, 71 – 78 (1999).
5. О. В. Иванова, В. В. Полторац, Н. И. Горбенко, *Фармакологія 2001 — крок в майбутнє, II Національний з'їзд фармакологів України, Дніпропетровськ, 1 – 4 жовтня, 2001*, 98.
6. В. С. Кисличенко, Е. В. Криворучко, Н. Ф. Комиссаренко, *Фармаком*, № 2, 26 – 28 (1998).
7. Т. В. Максимова, В. П. Пахомов, *Биоантиоксидант: Междунаур. симп. в рамках междунаур. выставки "Мед. и охрана здоровья. Медтехника и аптека"*, Тюмень, 16 – 19 сент., 1997, 41 – 42.
8. Л. Н. Малосжан, И. Л. Дикий, В. И. Дихтярев и др., *Перспективность фитопрепаратов при лечении сахарного диабета*, УкрФА, Харьков (1994).
9. Н. Е. Lebovitz, *Current Therapies For Diabetes*, **26**(3), 539 – 551 (1997).
10. J. M. Lehmann, L. B. Moore, T. A. Smith-Oliver, et al., *J. Biol. Chem.*, **270**(22), 12953 – 12956 (1995).

THE EFFECT OF ADIACHROME ON LIPID METABOLISM DURING EXPERIMENTAL DIABETES

L. N. Maloshtan¹, Omar Sadek¹, V. P. Khilya², and V. N. Kovalev¹

¹ National Pharmaceutical University, ul. Pushkinskaya 53, 61002 Kharkov, Ukraine

² Kiev National University, bul. Shevchenko 3, Kiev, Ukraine

The effect of a new original hypoglycemic peroral drug adiachrome on the lipid metabolism was studied in experimental animals with alloxan induced diabetes. The drug action was evaluated in terms of the levels of ketone bodies, lipoprotein complexes, cholesterol, and malonic dialdehyde in the blood serum. Administered in a dose of 15 mg/kg, adiachrome decreased the level of ketone bodies, lipoproteins, cholesterol, and malonic dialdehyde in the blood serum in dynamics of the model pathology studied.

Поступила 04.11.02