

СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ СРЕДСТВОМ НА ОСНОВЕ КОЗЛЯТНИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

К.И. КУРИЛО, И.Н. КЛИЩ, О.О. ШЕВЧУК, А.С. ВОЛЬСКАЯ

Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского,
Украина, г. Тернополь

ТАЖРИБАДАГИ МЕТАБОЛИК СИНДРОМДА ЭЧКИ ЎТИ ДОРИСИ АСОСИДА ЁҒЛАР АЛМАШИНУВИ ҲОЛАТИ ВА УНИ ФАРМАЦЕВТИК ВОСИТАЛАР БИЛАН ТУЗАТИШ

К.И. КУРИЛО, И.Н. КЛИЩ, О.О. ШЕВЧУК, А.С. ВОЛЬСКАЯ

И.Я. Горбачевский номидаги Тернополь давлат медицина университети, Украина, Тернополь

LIPID METABOLISM AND ITS CORRECTION WITH PHARMACEUTICAL PREPARATION ON THE BASIS OF GALEGA OFFICINALIS IN EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME

KH.I. KURYLO, I.M. KLISHCH, O.O. SHEVCHUK, A.S. VOLSKA

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine, Ternopil

2-тип қанди диабет патогенезининг ажралмас қисми метабolik синдромдир, бу эса терапевтик тузатиш учун истиқболли мақсад ҳисобланади. Нанотехнологияларни қўллаш замонавий йўналиш ҳисобланади. Наноқисмлар ёрдамида даволаш самарадорлигини яхшилаш, салбий таъсирларни камайтириш мумкин. Юқори фруктозали диета ёрдамида метабolik синдромга эришилган моделда, оддий эчки ўти ва унинг липосомал шакли Галевит асосида аралаш дори воситасининг таъсири ўрганилди.

Олинган натижаларга кўра, Галевитнинг самарадорлиги оддий шаклдаги эчки ўти дориси асосида тайёрланган фармацевтик воситани қўллашдан устун ва Арфа Комби дори воситасидан кам эмас, буни кўрсаткичлар тикланганлигидан билиш мумкин. Олинган маълумотларга кўра, липосомал шаклдаги янги аралаш дори воситаси Галевитни кейинчалик фармакологик тадқиқот ўтказиш истиқболидан дарак беради ва клиник амалиётга жорий этиш мумкин.

Калит сўзлар: қанди диабет, метабolik синдром, юқори фруктозали диета, ёғлар алмашинуви, эчки ўти дориси ўсимлиги, ёввойи мерсин, таурин, липосомал шакл.

An integral part of the pathogenesis of diabetes mellitus type 2 is the metabolic syndrome, which is also a perspective target for therapeutic correction. The modern direction is the usage of nanotechnology. Using nanoparticles can optimize the effectiveness of therapy, minimize side effects and improve compliance. Based on the model of the experimental metabolic syndrome induced by the high-fructose diet, the influence of the combined medicinal product on the basis of Goat's Rue and its liposomal form was studied.

The results indicate that the effectiveness of Galevit exceeds the one of the pharmaceutical agent based on Goat's Rue in the usual form and is not inferior to the reference preparation Arfa Kombi, which is confirmed by a significant reconstruction of the indices. The obtained data provide evidence of the prospects of further pharmacological research of the liposomal form of the new combined drug, Galevit, with subsequent implementation into clinical practice.

Keywords: Diabetes mellitus, metabolic syndrome, highly fructose diet, lipid metabolism, goat's rue, blueberry, taurine, liposomal form.

Введение. Неотъемлемой частью патогенеза сахарного диабета (СД) 2 типа является метаболический синдром (МС) [1, 11], который представляет собой комплекс гормональных и метаболических нарушений. Известно, что в течении некоторого времени МС может протекать без клинической манифестации нарушений углеводного обмена. Но прогрессивное нарастание инсулинорезистентности (ИР) на фоне начинающегося снижения секреции инсулина приводит в конечном результате к возникновению гипергликемии; а постоянная высокая концентрация свободных

жирных кислот – к усилению продукции глюкозы печенью и нарушению транспорта глюкозы внутрь клетки [12]. Частота развития МС в три раза превышает распространённость СД, и в ближайшие 15 лет ожидается резкий скачок его роста до 50% [7].

Поскольку метаболические нарушения, вызывающие развитие СД 2 типа и его сосудистых осложнений, возникают задолго до клинической манифестации, их фармакологическую коррекцию необходимо начинать уже на стадии предиабета, которая сопровождается инсулинорези-

стентностью (ИР), нарушенной толерантностью к углеводам и наличием других компонентов метаболического синдрома [9]. К основным причинам развития ИР, кроме генетических факторов, потребления продуктов с высоким содержанием углеводов и насыщенных жиров, малоподвижного образа жизни принадлежат еще дислипидемия, гиперинсулинемия, абдоминальное ожирение, гипертензия, а также высокоуглеводная, высокожировая диета и гормональный дисбаланс [3].

СД 2 типа представляет собой конечную стадию длительных метаболических нарушений, индуцированных ИР. Развивается ожирение за счёт высокой калорийности потребляемой пищи, что ухудшает чувствительность к инсулину и сопровождается повышением уровня триацилглицеролов (ТГ) и холестерина. Доказано, что наличие МС у больных с СД 2 типа является независимым фактором риска всех диабетических осложнений [1, 13].

Одной из самых распространённых моделей диет-индуцированного МС является фруктозная модель. Фруктоза - важный компонент рациона населения развитых стран, употребление которой часто и в больших дозах на фоне низкой физической активности приводит к метаболическим нарушениям, в частности развитию ИР, как ключевого звена МС [8].

Фруктоза, в отличие от глюкозы, не приводит к повышению секреции β -клетками инсулина, возможно, из-за отсутствия на поверхности β -клеток транспортера фруктозы (GLUT5) [1]. Обмен фруктозы в печени осуществляется гликолитическим путём, при котором часть фруктозы превращается в глюкозу, а другая - в фруктозо-1-фосфат и далее в дигидроксиацетонфосфат, который в дальнейшем ряде реакций превращается на липиды [2]. Это объясняет, каким образом увеличение потребления фруктозы ускоряет в печени процессы, ведущие к синтезу и накоплению жирных кислот и триацилглицеролов.

Для коррекции проявлений МС применяется достаточно широкий арсенал препаратов различных фармакологических групп (сахаропонижающие, гиполлипидемические, антигипертензивные средства, и те, что снижают массу тела). Часто это приводит к полипрагмазии и развитию побочных эффектов [5]. Одним из перспективных путей решения этого вопроса является уменьшение количества используемых препаратов за счёт создания безопасных лекарственных комбинаций, которые сочетают различные виды фармакологического действия. Новые комбинации, созданные на основе природных компонентов и содержащие комплексы биологически активных веществ, структурно подобных метаболитам организма, имеют более низкую токсичность по сравнению с синтетическими лекарственными средствами, а

также проявляют многогранное влияние на организм человека.

Galega officinalis L. (козлятник лекарственный, галега лекарственная) является перспективным растительным сырьём, которое можно использовать для разработки противодиабетических фитопрепаратов. Основными действующими компонентами сухого экстракта козлятника лекарственного являются фитол, этиловый эфир пальмитиновой кислоты, фитостеролы (кампестерол и стигмастерол) и α -амирин. Фитол, путём активации RXR рецепторов (retinoid X receptor), приводит к усилению экспрессии гена GLUT2 и мРНК глюкокиназы, и способен уменьшать проявления ИР, регулируя метаболические расстройства. Кроме этого, фитол способен влиять на профиль глюкозы, снижая глюконеогенез и подавляя синтез глюкозы в печени, а также мобилизуя липиды мышц, приводит к повышению чувствительности их к инсулину [4], а фитостеролы ингибируют адсорбцию холестерина.

Для профилактики и лечения различных заболеваний важна доставка лекарственных средств к органу или ткани, поражённых патологическим процессом. Перспективным направлением является использование нанотехнологий. С помощью наночастиц можно оптимизировать эффективность терапии, свести к минимуму побочные эффекты и улучшить комплаенс. Кроме того, улучшается биодоступность и становится возможным контролируемое высвобождение лекарств. Наночастицы могут образовывать комплексы с продуктами обмена веществ, лекарственными средствами, улучшая их стабильность и растворимость, вследствие чего лекарства лучше усваиваются клетками организма. Фармакотерапевтические преимущества липосом обусловлены рядом факторов, среди которых естественная биосовместимость материала липосом, избирательность депонирования в клетках, находящихся в состоянии гипоксии, возможность регулировать липидный состав липосом и, тем самым менять их фармакокинетику и фармакодинамику [5].

Целью нашего исследования стало изучение влияния лекарственного средства, содержащего комбинацию козлятника лекарственного, черники обыкновенной и таурина, а также его липосомальной формы под условным названием «Галевит» на липидный обмен на фоне метаболических нарушений, индуцированных высокофруктозной диетой. В качестве референс-препарата был выбран препарат Арфа Комби (производства ОАО «Фармак»), который по своему составу наиболее близкий к исследуемой комбинации.

Объект и методы исследования. Объектом исследований стали комбинированные фармацевтические средства на основе козлятника лекарственного и его липосомальная форма Галевит,

которые были разработаны на кафедре управления и экономики фармации с технологией лекарств ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского» под руководством проф. Грошового Т.А. Состав композиции: сухие экстракты козлятника лекарственного и черники обыкновенной в дозе 50 мг и таурина 1,4 мг / кг массу тела животного. Липосомальная форма композиции получена по стандартизированной методике. Исследуемые средства вводили внутривенно с профилактической-лечебной целью.

Исследования проводили на 30 белых нелинейных крысах – самцах 3-месячного возраста массой 260-280 г. Метаболический синдром вызвали высокофруктозной диетой (ВФД). Раствор фруктозы 20% (200 г/л) был предоставлен крысам в поилках в режиме свободного доступа путём замещения питьевой воды в течение 8 недель. Исследуемые препараты вводили 1 раз в сутки так же в течение 8 недель. Животных методом слепой выборки рандомизировали на 5 групп. 1 группа – интактные животные, контроль (ИК); 2 группа – животные контрольной патологии, получавшие 20% раствор фруктозы; 3 группа – животные, которым на фоне фруктозы вводили фармацевтическое средство на основе козлятника лекарственного и черники обыкновенной в дозе 50 мг/кг, таурин в дозе 1,4 мг/кг - *per os*; 4 группа – животные, которым на фоне фруктозы вводили липосомальную форму Галевит; 5 группа – животные, которым на фоне фруктозы вводили препарат сравнения Арфа Комби. Дозы исследуемых средств были получены опытным путём в предыдущих скрининговых исследованиях [6, 7].

Эвтаназию животных проводили путём кровопускания под тиопенталовым наркозом через 24 ч после последнего введения средства коррекции. Все манипуляции проводились из соблюдением принципов биоэтики в соответствии с по-

ложением Европейской конвенции по защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, Страсбург, 1986), Закона Украины «О защите животных от жестокого обращения» (№ 1759-VI от 15.12.2009) и Директивы Европейского Союза 2010/10/63 EU по охране животных, используемых в научных целях.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведённые нами исследования показали, что фруктоза вызывает нарушение метаболизма в печени и приводит к развитию ИР и дислипидемии, что подтверждается данными и других исследователей [10].

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 1, у крыс контрольной патологии, получавших в течение 8 недель фруктозу, наблюдалось увеличение массы тела на 145,2% по сравнению с интактной группой, что может служить основой для развития ИР.

В группе животных, получавших Галевит, наблюдалось повышение прироста массы тела на 88,2 %, что коррелирует с улучшением чувствительности к инсулину у животных с МС (см. табл. 1) по результатам проведённого орального теста толерантности к глюкозе (ОТТГ).

У животных, которые получали фруктозу в течение 8 недель, изменений уровня гликемии натощак по сравнению с группой интактного контроля не наблюдалось. При проведении ОТТГ было установлено развитие интолерантности к углеводам в условиях длительного поступления фруктозы, которое происходит вследствие нарушения утилизации глюкозы в печени из-за избыточного потребления сахара, что подтверждается более высокими показателями под соответствующими гликемическими кривыми по сравнению с животными контрольной группы (рис. 1).

Таблица 1.

Изменения массы тела животных на фоне высокофруктозной диеты

Группа животных	Масса тела, % ($M \pm m$)		Прирост массы (%)
	исходная	спустя 8 недель	спустя 8 недель
Интактный контроль	100	129,5 $\pm$ 1,6	29,5 $\pm$ 1,6
Контрольная патология (ВФД)	100	245,2 $\pm$ 2,3 $p < 0,01$	145,2 $\pm$ 2,3 $p < 0,01$ $p_I < 0,01$
Арфа Комби + ВФД	100	230,1 $\pm$ 2,7 $p < 0,01$	130,1 $\pm$ 2,7 $p < 0,01$ $p_I < 0,01$
Фарм. средство на основе козлятника лекарственного + ВФД	100	215,9 $\pm$ 2,5 $p < 0,01$	115,2 $\pm$ 2,5 $p < 0,01$ $p_I < 0,01$
Галевит + ВФД	100	188,2 $\pm$ 2,6 $p < 0,01$	88,2 $\pm$ 2,6 $p < 0,01$ $p_I < 0,01$

Примечания: p - различия достоверны относительно значений группы ИК, $p < 0,01$; p_I - различия достоверны относительно значений группы КП $p < 0,01$

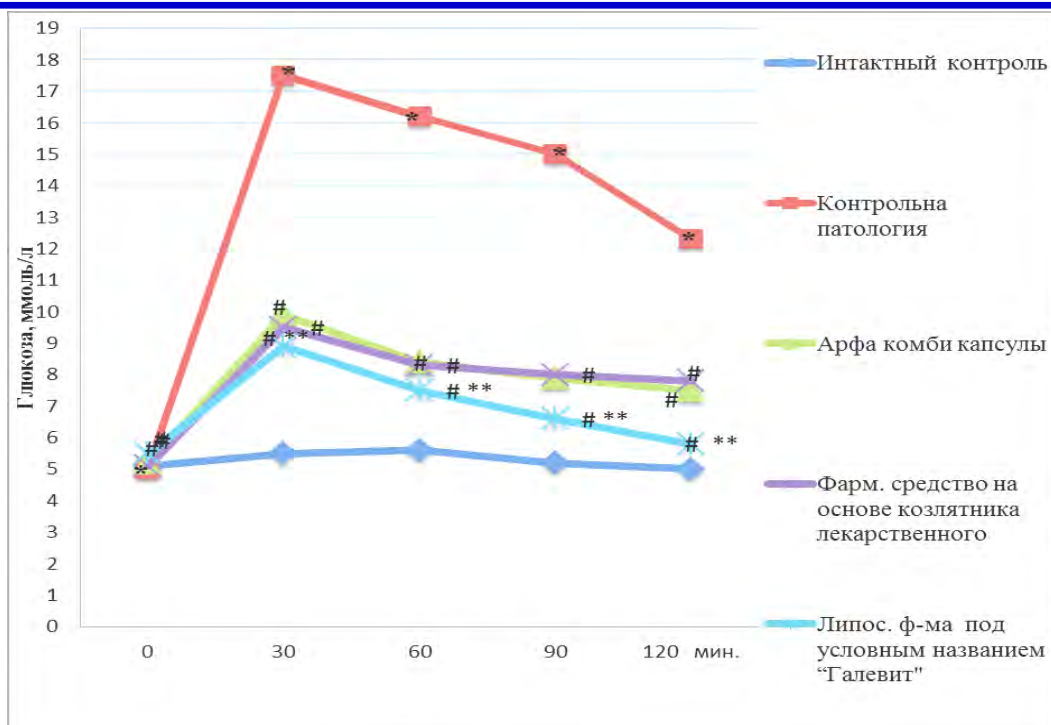


Рис. 1. Влияние исследуемых лекарств на динамику гликемии при ОТТГ (3 г/кг) индуцированной высокофруктозной диеты, ($M \pm m$)

Примечания: * - $p < 0,05$ - статистически значимые различия по сравнению с показателями контрольной патологии; # - $p < 0,05$ - статистически значимые различия по сравнению с показателями интактного контроля; ** - $p < 0,05$ - статистически значимые различия сравнении с показателями группы Арфа Комби

Фруктозные нагрузки вызвали достоверное увеличение уровня глюкозы в крови животных, концентрация которой была достоверно выше значения ИК во все сроки наблюдения. При ОТТГ наблюдалось резкое повышение уровня глюкозы в животных КП по сравнению с группой интактного контроля. По истечению времени (120 мин), уровень гликемии крыс группы КП был выше начального, что наглядно продемонстрировало нарушение обмена глюкозы (см. рис.1) Коррекция с использованием как исследуемых лекарственных средств, так и референтного препарата, предотвращала развитие отклонений, что подтверждено гликемическими кривыми, которые достоверно не отличались от кривой интактных крыс (см рис. 1).

Анализ полученных данных свидетельствует, что, кроме изменений в углеводном обмене, у животных с метаболическим синдромом происходили существенные изменения липидного спектра крови. Как свидетельствуют данные, представленные на рис. 2, наблюдалось повышение содержания общего холестерина (ОХС) и ТГ по сравнению с ИК. В этой серии опытов увеличивалась также концентрация ЛПНП, а ЛПВП, наоборот, уменьшалась. Накопление триглицеридов в

сыворотке крови крыс из группы КП свидетельствует об активации липолиза в жировой ткани и нарушении утилизации липидов в печени. Это служит косвенным доказательством развития печёночной ИР [7,12]. Повышение уровня холестерина и ЛПНП вместе с неизменённым уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) указывает на начальное развитие процессов атерогенеза у крыс с ВФД.

Применение фармацевтического средства на основе козлятника лекарственного и Арфа Комби показало тенденцию к снижению содержания холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ТГ относительно значений КП, но показатели были выше, чем при введении крысам Галевита.

Исследование липидного обмена у крыс, получавших Галевит, показало восстановление его основных показателей: в сыворотке крови наблюдали достоверное до уровня интактных животных (рис.2). Это прямо свидетельствует о его достоверном гиполлипидемическом и гиполипидемическом действии и, опосредованно, - о повышении чувствительности к инсулину ткани печени под влиянием нового комбинированного средства.

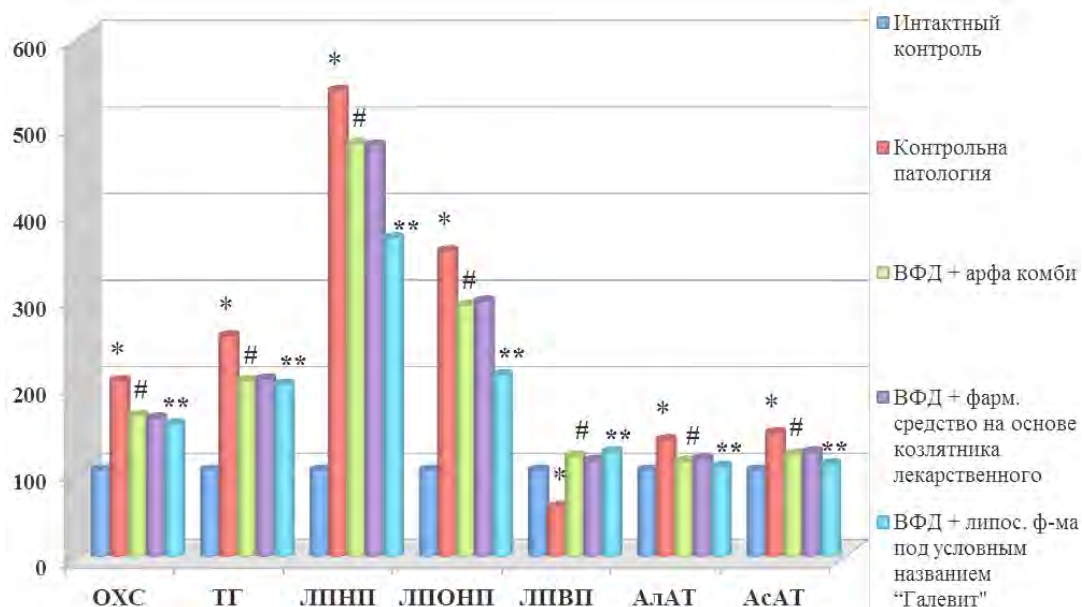


Рис. 2. Изменения показателей липидного спектра крови в условиях высокофруктозной диеты.

Примечание: Достоверности относительно * - контроля, # - показателей у животных с ВФД, ** - показателей в группе ВФД + Галевит

Печени принадлежит ведущая роль в утилизации излишков углеводов и жиров. В условиях избыточного поступления углеводов в организм крыс происходит истощение физиологического резерва печени, на что указывает повышение активности ферментов цитолиза аланинаминотрансферазы (АЛАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке крови (см. рис. 2).

Комбинированное средство Галевит лучше корректирует дислипидемические нарушения при метаболическом синдроме в отличие от препарата сравнения.

Таким образом, как показывают полученные нами результаты, введение липосомальной формы лекарственного средства на основе козлятника в течение 8 недель существенно предупреждает развитие нарушений липидного обмена, вызванных ВФД, по сравнению с обычной формой фитокомпозиции и не уступает референс-препарату. В сыворотке крови наблюдали достоверное снижение содержания холестерина, ЛПНП и ТГ до уровня интактных животных (см. рис.2). Содержание ЛПВП также отвечало значением интактных животных. Установленная положительная динамика исследуемых показателей под действием липосомальной формы лекарственного средства, свидетельствует о достоверном гиполипидемическом и гипохолестеринемическом действии.

Выводы:

1. Экспериментальный метаболический синдром, вызванный высокофруктозной диетой, вызывает развитие интолерантности к глюкозе, ухудшение чувствительности периферических тканей к

действию инсулина, нарушения липидного обмена и развитие синдрома цитолиза.

2. Профилактически-лечебное введение фитокомпозиции на основе козлятника обыкновенного в обычной форме на фоне экспериментального метаболического синдрома способствует снижению уровня, инсулинорезистентности, восстановлению нарушений липидного спектра.

3. Эффективность Галевита превышает эффективность применения фармацевтического средства на основе козлятника лекарственного и не уступает по эффективности референс-препарату Арфа Комби, что подтверждается существенным восстановлением показателей.

4. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего фармакологического исследования липосомальной формы нового комбинированного средства Галевит с последующим внедрением в клиническую практику.

Литература:

1. Basciano H. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia / H. Basciano, L. Federico, K. Adeli // Nutrition and Metabolism. – 2005. – vol. 2, N 5. – P. 1-14.
2. Rutledge A.C. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms / A.C. Rutledge, K. Adeli // Nutrition Reviews. – 2007. – vol. 65, N 6. – P. S13-S23.
3. Kaur J.A. Comprehensive review on metabolic syndrome / J.A. Kaur // Med. Sci. –2014. – N 2. – P. 140-152.

4. Phytol/phytanic acid and insulin resistance: potential role of phytanic acid proven by docking simulation and modulation of biochemical alterations / M. Elmazar, H.S. El-Abhar, M.F. Schaalan, [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8(1). – P. 1–10.
5. Бальон Я.Г. Про деякі перспективи розвитку нанотехнологій в ендокринології / Я.Г. Бальон // Ендокринологія. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 133–135
6. Кліщ І.М. Експериментальне визначення ефективної дози сухого екстракту козлятника лікарського та його гіпоглікемічних властивостей / І.М. Кліщ, Х.І. Курило, А.С. Вольська // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – № 4. – С. 172–175.
7. Курило Х.І. Дослідження гіпоглікемічних властивостей сухого екстракту чорниці звичайної / Х.І. Курило, І.М. Кліщ, А.С. Вольська, [та ін.] // Медична та клінічна хімія. – 2016. – № 2. – С. 38–42.
8. Метаболический синдром / Под. ред. чл.-корр. РАМН Г.Е. Ройтберг. - М.: МЕД-пресс-информ. – 2007. – 224 с.
9. Рибак В.А. Експериментальне дослідження гіпоглікемічної активності рослинних екстрактів / В.А. Рибак, Л.М. Малоштан // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – № 6 (29). – С. 42–45.
10. Сергієнко Л.Ю. Надлишкове споживання фруктози – причина поглиблення перинатально сформованої лептинорезистентності та розвитку ожиріння в молодому віці / Л.Ю. Сергієнко // Проблеми ендокринної патології. – 2014. – № 4. – С. 52–59.
11. Ткаченко В.І. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет серед населення світу та України за 2003–2013 рр. / В.І. Ткаченко // Ліки України. – 2014. – № 4(21). – С. 55–59.
12. Ткаченко В.І. Сучасні підходи до лікування цукрового діабету 2-го типу в практиці сімейного лікаря / В.І. Ткаченко, Н.В. Видиборець, О.К. Бондар // Ліки України. – 2014. – №2 (178). – С. 38–42.
13. Яковлева Л.В. Вплив рослинного збору на ліпідний обмін та показники перекисного окиснення ліпідів у щурів в умовах експериментальної

інтолерантності до глюкози / Л.В. Яковлева, О.Ю. Кошова // Клінічна фармація. – 2004. – том 8, № 4. – С. 38–41.

СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ СРЕДСТВОМ НА ОСНОВЕ КОЗЛЯТНИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

К.И. КУРИЛО, И.Н. КЛИЩ, О.О. ШЕВЧУК,
А.С. ВОЛЬСКАЯ

Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского,
Украина, г. Тернополь

Неотъемлемой частью патогенеза сахарного диабета 2 типа является метаболический синдром, который одновременно – перспективная мишень для терапевтической коррекции. Современным направлением является использование нанотехнологий. С помощью наночастиц можно оптимизировать эффективность терапии, свести к минимуму побочные эффекты и улучшить комплаенс. На модели экспериментального метаболического синдрома, индуцированного высокофруктозной диетой, изучено влияние комбинированного лекарственного средства на основе козлятника обыкновенного и его липосомальной формы Галевит. Полученные результаты свидетельствуют, что эффективность Галевита превышает таковую при применении фармацевтического средства на основе козлятника лекарственного в обычной форме и не уступает референс-препарату Арфа Комби, что подтверждается существенным восстановлением показателей. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего фармакологического исследования липосомальной формы нового комбинированного средства Галевит с последующим внедрением в клиническую практику.

Ключевые слова: сахарный диабет, метаболический синдром, высоко-фруктозная диета, липидный обмен, козлятник лекарственный, черника обыкновенная, таурин, липосомальная форма.