

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ТУРСУНОВ Д.Х
ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ЭКДИСТЕНА НА
РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Ташкент – 2021

УДК: 616.379-008.64:611-092-085

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ЭКДИСТЕНА НА РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

В монографии освещены результаты экспериментальных исследований - корректирующих действий экдистена на изменения состояние оксидантно-антиоксидантной и нитроергических систем, влияние на активность матричных металлопротеиназ и количество тканевых ингибиторов металлопротеиназ. Выявлен механизм действия экдистена на систему свёртывания крови, т.е. на протромбиновое время, фибриноген и фактора Виллебранда и взаимосвязь между содержанием адипонектина и показателями липидного обмена при развитии экспериментального (аллоксанового) диабета.

Монография рассчитана на терапевтов, кардиологов, эндокринологов, фармакологов, биохимиков, преподавателей, магистрантов и студентов медицинских институтов.

Отвественный редактор:

Сабирова Р.А. - доктор медицинских наук, профессор

Рецензенты:

Юлдашев Н.М. - доктор биологических наук, профессор

Иноятова Ф.Х. - доктор медицинских наук, профессор

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	Аллоксановый диабет
АДА	Американская диабетологическая ассоциация
АНД	Антикоагулянт непрямого действия
АОС	Антиоксидантная система
АПТВ	Активированное частичное парциальное время
АТФ	Аденозинтрифосфат
АФК	Активная форма кислорода
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
ГЛЮТ	Глюкозный транспортер
ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
Ил	Интерлейкин
ИР	Инсулинорезистентность
ИХРВ	Институт химии растительных веществ
КТ	Каталаза
ЛПВП	Липопротеин высокой плотности
ЛПНП	Липопротеин низкой плотности
ЛПОНП	Липопротеин очень низкой плотности
МДА	Малоновый диальдегид
ММП	Матриксная металлопротеиназа
МНО	Международное нормализованное отношение
мРНК	Матриксная рибонуклеиновая кислота
МС-ММП	Мембранносвязанные матриксные металлопротеиназы
МТ-ММП	Металлопротеиназы мембранного типа
НАДФН	Никотидадениндинуклеотидфосфат восстановленный
ОХС	Общий холестерин
ПВ	Протромбиновое время
ПТИ	Протромбиновый индекс
РСНПМЦЭ	Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии
СД	Сахарный диабет
СРО	Свободно-радикальное окисление
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ТИМП	Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ
фВ	фактор Виллебранда
ФНО- α	Фактор некроза опухоли
ХМ	Хиломикрон
ХС	Холестерин
NO	Закись азота
iNOS	Индукцибельная форма оксида азота
eNOS	Эндотелиальная форма оксида азота

ПРЕДИСЛОВИЕ

Как известно, разработка высокоэффективных методов профилактики, доклинической диагностики и терапии сахарного диабета (СД) на сегодняшний день все ещё остается актуальной и трудно решаемой научной и медико-социальной проблемой. В настоящее время совершенно очевидно превращение заболеваемости СД в глобальную неинфекционную эпидемию. Так, по последним данным экспертов IDF в 2017 году в мире проживает 424,9 млн больных СД, и ожидается к 2045 году 628,6 млн. человек будут болеть СД. На 01.01.2019г. на учете в Узбекистане состоит 230 610 больных СД: 18 349 пациентов с СД 1 типа и 212 261 пациентов с СД 2 типа. Согласно скрининговым исследованиям распространенность СД 2 в Узбекистане за последние 14 лет выросла в 1,6 раз и по последним данным составляет 7,9 % среди лиц старше 35 лет (А.В.Алимов).

СД является тяжелым хроническим заболеванием и часто приводит к возникновению микро и макрососудистых осложнений (поражение коронарных, церебральных и периферических артерий). В связи с этим у пациентов с СД риск развития острого инфаркта миокарда в 6-10 раз, а мозговых инсультов в 4-7 раз выше, чем у людей, не страдающих этим заболеванием. А это в свою очередь является основной причиной инвалидизации и смертности населения при СД. Со дня независимости в нашей стране ведется масштабная работа по повышению качества медико-профилактической помощи больным СД. Проводятся комплексные исследования по выявлению этиологии и патогенеза СД, а также по разработке новых методов его диагностики, профилактики и терапии. В последние годы в Узбекистане, в связи с увеличением продолжительности жизни, увеличилось количество больных с осложнениями СД, которые требуют специфической терапии. Исходя из этого, в настоящее время уделяется большое внимание разработке и внедрению патогенетически обоснованных методов лечения и изучению эффективности отечественных лекарственных препаратов [17;.18с.,67с.].

Однако, несмотря на разнообразие кардиотропных препаратов, применяемых в диабетологии, смертность от ССЗ в группе больных СД практически не изменилась. В связи с этим востребованным остается разработка новых методов профилактики и лечения ССЗ при СД. Имеющиеся в литературе указания на важную роль процессов перекисного окисления липидов в развитии СД [40; 83-94с.,46;111-112сс] обуславливают необходимость поиска новых препаратов с антиоксидантным действием, как средств, способствующих снижению окислительного стресса. В этом отношении наиболее перспективными являются фитоэкдистероиды, выделенные из растений, которые не имеют побочных эффектов, особенно гормонального характера [6; 327 с., 7; 4-5сс]. Они проявляют стимулирующее, оптимизирующее действие на обменные процессы в организме. Кроме того, отдельными исследованиями установлено их гипогликемическое свойство.

Фитоэкдистероиды - достаточно большой класс полигидроксилированных стероидных соединений, выделенных из растений [12; 92-95 с., 24;52-59с]. Исследованиями Шахмуровой Г.А. (2016) показано, что фитоэкдистероиды при вторичных иммунодефицитах оказывают стимулирующее влияние на иммунные процессы, кроветворную и лимфатическую системы, а также проявляют фармакокорректирующее действие на метаболические и функциональные нарушения в организме животных, которые вызывались чрезмерным физическим напряжением и воздействием различных токсических агентов. На основе некоторых фитоэкдистероидов, выделенных из местного сырья, в ИХРВ АН РУз создан препарат общеукрепляющего типа действия – экдистен. В 1998 году этот препарат зарегистрирован Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз за № 87/848/2.

Первые фармакологические исследования проведены А.Г.Курмуковым, в результате чего, были определены следующие эффекты препарата: тонизирующее действие на центральную нервную систему, физическую активность и было выявлено, что препарат обладает антистрессорным действием, повышает адаптогенные возможности организма и улучшает память у подопытных крыс. Экдистен обладает противовоспалительным действием и по активности не уступает кортизон ацетату. Результаты исследований показали также, что экдистен обладает анаболическим действием, не уступает по активности нераболу. Экдистен также обладает гипохолестеринемическим, гиполипидемическим действием. При инфаркте миокарда экдистен на 50 % уменьшает объём некроза миокарда инфарктной зоны, улучшает сердечную сократимость и, в целом, сокращает сроки «выздоровления», характеризующиеся временем образования рубца и состоянием миокарда. В настоящее время экдистен с успехом применяется в гериатрии, клинической и спортивной медицине при многих заболеваниях, в основе которых лежит преобладание катаболических процессов [65; 91 с].

Несмотря на установленное гипогликемическое свойство экдистена, комплексные исследования его антидиабетических свойств не проводились. В частности, не изучены его влияние на показатели липидного обмена, на состояние оксидантной и антиоксидантной систем, на дисфункцию эндотелия, на активность ММП и содержание ТИМП, адипонектина, эндотелина-1, фактора фон Виллебранда (ФВ), а также на нарушения в системе гемостаза при развитии СД [48;5-9 с,49; С 553 с.50; 284 с., 101;116].

Таким образом, исследование фармакокорректирующего действия экдистена на метаболически-функциональные нарушения при СД, позволяет не только разработать новые, высокоэффективные методы лечения, но и раскрыть молекулярные механизмы развития СД. Все это и послужило обоснованием для проведения исследований в рамках данной монографии.

ОГЛАВЛЕНИЕ	
Список сокращений	3
Предисловие	4
Этиология и патогенез сахарного диабета, и принципы его лечения ...	7
Изменения оксидантно-антиоксидантной, нитроергической систем и дисфункции эндотелия в дике развития аллоксанового диабета и их коррекция экдистеном	40
Активность металлопротеиназ и их ингибиторов и влияние экдистена на гемостаз в дике развития экспериментального аллоксанового диабета	55
Влияние экдистена на показатели липидного обмена и содержание адипонектина при экспериментальном аллоксановом диабете	63
Морфологические и морфометрические исследования	75
Заключение.....	91
Список использованной литературы.....	103

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ПРИНЦИПЫ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

IDF недавно опубликовала обновленные данные, показавшие, что во всем мире число людей с диабетом возросло со 108 миллионов в 1980 году до 460 миллионов в 2019 году. По прогнозам ВОЗ диабет будет занимать седьмое место среди причин смертности в 2030 [3; 204 с., 8; 134 с., 9; 27 с., 10; 116-127 с]. IDF предсказывает, что, если нынешние темпы роста продолжаться, к 2030 году общее количество больных превысит 465 миллионов – это гораздо больше, чем нынешнее население Северной Америки [11, 12 с].

В большинстве стран количество заболеваний составляет в среднем 1,5 – 3 % от общего числа населения, и эта цифра имеет заметную тенденцию к росту. В связи с этим на многочисленных научных форумах и совещаниях, посвященных актуальным вопросам диабетологии, подчеркивается необходимость дальнейшей активизации пропаганды современных достижений эндокринологии, как среди медицинских работников, так и среди всего населения, с охватом всех различных возрастных групп [20; 52-56 с., 21; 56 с.].

СД может проявиться в любом возрасте, включая новорожденных, хотя, как правило, он характерен для людей старше 30 лет. Частота заболевания среди различных возрастных групп населения значительно варьируется. Так, из 100% больных на долю детей приходится 5%, взрослых (от 16 до 30 лет) – 7,5 % -9%, от 30 до 50 лет – 50%. Чаще диабет диагностируется у более пожилых людей, три четверти которых старше 50 лет. Женщины сахарным диабетом болеют намного чаще мужчин [22; 48 с., 38; 50-54 с].

Для диабета 1-го типа (устаревшее название — *инсулинозависимый диабет*) отправным моментом в развитии является массивное разрушение эндокринных клеток поджелудочной железы (островков Лангерганса) и, как

следствие, критическое снижение уровня инсулина в крови. Массовая гибель эндокринных клеток поджелудочной железы может иметь место в случае вирусных инфекций, онкологических заболеваний, панкреатита, токсических поражений поджелудочной железы, стрессовых состояний, различных аутоиммунных заболеваний, при которых клетки иммунной системы вырабатывают антитела против β -клеток поджелудочной железы, разрушая их. Этот тип диабета, в подавляющем большинстве случаев, характерен для детей и лиц молодого возраста (до 40 лет). Это заболевание зачастую является генетически детерминированным и обусловленным дефектами ряда генов, расположенных в 6-й хромосоме [14; 182-186с]. Эти дефекты формируют предрасположенность к аутоиммунной агрессии организма к клеткам поджелудочной железы и отрицательно сказываются на регенерационной способности β -клеток. В основе аутоиммунного поражения клеток лежит их повреждение любыми цитотоксическими агентами. Данное поражение вызывает выделение аутоантигенов, которые стимулируют активность макрофагов и Т-киллеров, что в свою очередь, приводит к образованию и выделению в кровь интерлейкинов в концентрациях, оказывающих токсическое действие на клетки поджелудочной железы. Клетки также повреждаются находящимися в тканях железы макрофагами. Провоцирующими факторами могут являться и длительная гипоксия клеток поджелудочной железы и высокоуглеводистая, богатая жирами и бедная белками диета, что приводит к снижению секреторной активности клеток островковых клеток и в перспективе к их гибели. После начала массовой гибели клеток запускается механизм их аутоиммунного поражения [15; 116-117с.,16; 48-53с].

СД – сложное полигенное заболевание, характеризующееся многочисленными метаболическими нарушениями. Прогрессирующая гипергликемия, которая развивается при этом заболевании, приводит к клинически выраженному повреждению тканей и считается наиболее важным фактором риска макро и микрососудистых осложнений,

приводящих к диабетической ретинопатии, нефропатии и нейропатии [38; 50-54 с., 23; 71 с., 26; 24 с]. Гомеостаз глюкозы, в поддержании которого участвует инсулин, включает высокий уровень поглощения глюкозы клетками скелетной мускулатуры и подавление продукции глюкозы в печени. M. Brownlee сформулировал положение об определяющей роли окислительного стресса в развитии СД в виде гипотезы об унифицирующем механизме (a unifying mechanism), согласно которой дисфункция митохондрий и гиперпродукция супероксидных радикалов митохондриями представляет основной механизм активации повреждения тканей при СД, связанный с гипергликемией. В основе метаболического гомеостаза глюкозы лежат два “зеркальных” клеточных сигнальных каскада: инсулинзависимое потребление глюкозы (IMGU, insulin (mediated glucose uptake) в клетках мышечной ткани, печени, сердца и стимулируемая глюкозой секреция инсулина (GSIS, glucose stimulated insulin secretion) в β -клетках поджелудочной железы. В дополнение к неспецифическому необратимому окислительному повреждению молекул ДНК, белков и липидов, АФК и азота вызывают опосредованное повреждение клеток и тканей, активируя ряд клеточных стресс чувствительных сигнальных каскадов [28; 17-18 с., 84; 316 -331 с., 85;122 с].

Зависимое от окислительного стресса повышение степени фосфорилирования остатков серина в молекуле белка – субстрата рецептора инсулина (IRS) уменьшает способность IRS претерпевать фосфорилирование остатков тирозина и может ускорять его деградацию, что лежит в основе развития индуцируемой стрессом резистентности к инсулину [86; 294 с., 87; 161 с].

Сопровождающие гипергликемию окислительный стресс и нарушение доступности оксида азота играют важную роль в патогенезе как СД, так и его осложнений [1;29 с]. Механизмы, приводящие к образованию АФК и азота и к окислительному стрессу, включают метаболический стресс, обусловленный нарушением энергетического обмена клетки,

аутоокислением глюкозы [96;89-96сс.], синтезом провоспалительных медиаторов, неферментативным гликозилированием белков и липидов. Необходимо подчеркнуть, что повреждения тканей при СД определяются процессами, происходящими на молекулярном и клеточном уровнях. Так, развитие СД типа 1 и его проявления связаны с дисфункцией β клеток поджелудочной железы и нарушением секреции инсулина, тогда как при СД 2 типа изменяется чувствительность рецепторов клеток мишеней к инсулину (резистентность к инсулину) и нарушается потребление глюкозы тканями.

Существует взаимосвязь между гипергликемией, уровнем свободных жирных кислот, генерацией АФК, окислительным стрессом, активацией стресс зависимых сигнальных путей, развитием резистентности к инсулину, дисфункцией β -клеток и отдаленными осложнениями СД [95;94 с].

В результате нарушений углеводного обмена в клетках поджелудочной железы нарушается механизм экзоцитоза, что, в свою очередь, приводит к их усугублению. Вслед за нарушениями углеводного обмена закономерно начинают развиваться нарушения жирового и белкового обмена. Независимо от механизмов развития, общей чертой всех типов диабета является стойкое повышение уровня глюкозы в крови и нарушение метаболизма тканей организма, неспособных более усваивать глюкозу, в свою очередь неспособность тканей использовать глюкозу приводит к усиленному катаболизму жиров и белков с развитием кетоацидоза. Повышение концентрации глюкозы в крови приводит к повышению осмотического давления крови, что обуславливает серьёзную потерю воды и электролитов с мочой. Стойкое повышение концентрации глюкозы в крови негативно влияет на состояние многих органов и тканей, что в конце концов приводит к развитию тяжёлых осложнений, таких как диабетическая нефропатия, нейропатия, офтальмопатия, микро- и макроангиопатия, различные виды диабетических ком и других. У больных

диабетом наблюдается снижение реактивности иммунной системы и тяжёлое течение инфекционных заболеваний.

Таким образом, СД как и, к примеру гипертоническая болезнь, является генетически, патофизиологически, клинически неоднородным заболеванием [51; 38-42сс., 52; 26-32 сс].

Одной из важных проблем остается выявление сложного патогенеза ИР. Причины ИР многочисленны, а механизмы много факторны [29; 42-43 сс]. В некоторых случаях патология связана с генетическими изменениями, но чаще ИР вызывается клеточными нарушениями, такими как липотоксичность, воспаление, глюкотоксичность, митохондриальная дисфункция и стресс ER, которые приводят к дерегулированию генов и модификации белков, нарушающих действие InsiIGF-1. Идентификация новых молекул, влияющих на сигнал инсулина, и поиск новых уровней контроля, а также лучшее понимание причин и механизмов, ведущих к ИР, будет иметь важное значение для более эффективного лечения диабета и связанных с ним заболеваний. Это происходит, прежде всего, на уровне чувствительных к инсулину тканей, таких как печень, мышцы и жиры, и может быть вызвано множественными механизмами [30; 125с].

ИР характеризуется следующими признаками: гиперинсулинемия и гипогликемия натощак, повышенное содержание гликозилированного гемоглобина (HbA1c), гипергликемия после приема пищи, гиперлипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и к инсулину, снижение скорости инфузии глюкозы, увеличение продукции глюкозы в печени, потеря первой фазы секреции инсулина, гипoadипонектимия и увеличение количества воспалительных маркеров плазме [31; 145-146сс.,32; 55-56 с].

Устойчивость к инсулину является основной причиной СД 2 типа и часто развивается задолго до болезни. В основе механизмов возникновения ИР лежат несколько факторов. К ним относятся ожирение, хроническое воспаление низкой интенсивности, дисфункция митохондрий; гиперинсулинемия, липотоксичность, гиперлипидемия, генетическая предрасположен-

ность, стресс эндоплазматической сети (ER), старение, окислительный стресс (образование ROS, RNS), ожирение печени, гипоксия, липодистрофия, беременность. Многие из этих факторов связаны с ожирением, которое является основным фактором риска в развитии ИР [25; 84-91 с., 114; 947 с]. Хотя низкие уровни ROS могут усиливать действие Ins, высокая концентрация ROS вызывает окислительный стресс. ROS - побочный продукт электронной транспортной цепи и основное следствие митохондриальной дисфункции. Повышенные уровни ROS наблюдаются при ожирении и диабете, и могут быть вызваны увеличением потока метаболитов в митохондрии, изменениями митохондриальных белков и сниженной экспрессией антиоксидантных ферментов. Окислительный стресс приводит к активации стресс-киназ, которые индуцируют ИР путем фосфорилирования сериновых остатков IRS. Большое значение для изучения вопросов патогенеза, клиники, лечения и профилактики СД имеет экспериментальная диабетология. Наибольшее распространение в современной экспериментальной диабетологии получили химические модели СД.

Аллоксан является продуктом распада мочевой кислоты и представляет собой белое кристаллическое вещество, розовеющее на воздухе. Средство обладает диабетогенным действием только при парентеральном способе введения - внутривенном, подкожном, внутримышечном и интраперитонеальном. Оно используется для изучения сахарного диабета I типа. Эффективная доза зависит от вида животного, способа введения и состояния питания [5; 15-18 с., 13; 240 с., 41; 80-82 сс].

У крыс и мышей прослежены две формы болезни: 1) острая форма с тяжелым течением, высокой гипергликемией (до 100 мг %), глюкозурией (3-5 гр в сутки), приводящим к гибели через 3-5 дней; 2) длительная форма диабета со стойкой гипергликемией, глюкозурией, полиурией, полидипсией, полифагией и иногда кетонурией, прослеженная до 44 дней (мыши) и 3-х месяцев (крысы). У отдельных крыс после диабета разной

продолжительности было отмечено выздоровление. Введение 5% водного раствора аллоксана в маргинальную вену уха кроликов, как правило, сопровождается стойким диабетом.

У исследованных животных после введения аллоксана в диабетогенных дозах выявляется развитие трехфазной или четырехфазной гликемической кривой [77;326 с., 79;389 с]. Согласно этим авторам, первая скоротечная гипогликемическая фаза с длительностью максимально 30 мин. начинается с первых минут после введения аллоксана. Этот короткий гипогликемический ответ - результат быстрой стимуляции секреции инсулина [98; 59-61 с., 103;28 с., 117; 67-71 с.], который подтверждается увеличением его концентрации в плазме крови. Механизм этой гиперинсулинемии временное увеличение АТФ, обусловленное торможением фосфорилирования глюкозы вследствие угнетения глюкокиназы. В течение первых пяти минут после воздействия токсина в β -клетках не обнаружены признаки повреждения [104; 114 с]. Через 5 мин. некоторые авторы отмечают наступающую дегрануляцию и нарушение оптической плотности β -гранул на ультрамикроскопическом уровне. До одного часа после введения аллоксана, когда преобладает нормогликемия и нормоинсулинемия, морфологические изменения β -клеток минимальны. Отдельные признаки в виде бледности цитоплазмы и начинающейся внутриклеточной микровакуолизации, расширения цистерн гладкой эндоплазматической сети и умеренного набухания митохондрий становятся видимы на ультраструктурном уровне через 20-30 минут [4; 12 с., 18;126 с., 39; 138 с]. На этой стадии ультраструктура и количество секреторных гранул мало изменены. Указанные признаки могут считаться потенциально обратимыми внутриклеточными повреждениями. Вторая фаза гликемической кривой начинается с подъема концентрации глюкозы через один час после введения аллоксана. Эта вторая гипергликемическая фаза после контакта β -клеток с токсином [47;614 с]. Гипергликемия обычно остается на протяжении 2-4 часов и обусловлена уменьшением

концентрации инсулина плазмы в связи с угнетением его секреции панкреатическими β -клетками. Однако есть и другие мнения. Наблюдения свидетельствуют, что в результате токсического действия аллоксана угнетается процессинг, упаковка и накопление инсулина в секреторных гранулах, что рассматривается в качестве основной причиной снижения секреции инсулина, сопровождающейся гипергликемией и гипoinsулинемией [53;325 с.,55; 40 с., 59; 22 с].

Спустя 4-8 часов (по некоторым авторам 6-12 часов) после введения аллоксана наступает третья фаза гликемической кривой, характеризующаяся глубокой гипогликемией, продолжающейся до суток иногда без инъекции глюкозы она может закончиться судорогами и смертью животных. Согласно подавляющему большинству работ, гипогликемия обусловлена освобождением в кровь инсулина из разрушающихся β -клеток [2; 16 с,].

Дефицит инсулина оказывает как непосредственное, так и косвенное влияние на ряд сторон обмена веществ, находящихся под контролем инсулина [63;41-48 с]. Сахарообразование превалирует над скоростью окисления глюкозы и синтеза из неё гликогена, что приводит к быстрому падению содержания депонированного гликогена в печени. Снижение скорости пентозофосфатного пути превращения глюкозы приводит к дефициту образования макроэргических соединений. У животных с АД нарушается переход углеводов в жиры. Снижается содержание всех фракций гликолипидов в тканях мозга, сердца, селезенки, поджелудочной железы, скелетных мышц. Дистрофические изменения наблюдаются в периферических нервах, эндокринных железах, сетчатке глаза и других органах [33; 151 с., 34, 71 с., 45;117 с].

Несмотря на значительное количество работ, подтверждающих избирательное поражение аллоксаном β -клеток, пока не существует общепринятой теории, всесторонне объясняющей этот феномен. Имеется несколько гипотез механизма действия аллоксана. Согласно одной из них,

предложенной А. Lazarow, аллоксан вызывает избирательное повреждение проницаемости плазмолемы β -клеток вследствие его реакции с дитиоловыми группами, необходимыми для поддержания целостности мембран. В результате структура клеточной мембраны изменяется. В ней образуются пространства, через которые клетки теряют калий, коферменты и ферменты, а внутрь поступает внеклеточный натрий. Обмен веществ в β -клетках нарушается, и они погибают. Гипотеза получила подтверждение в экспериментах, проведенных *in vitro* D. Watkins и соавт. Однако, в дальнейшем некоторые её предположения были подвергнуты критическому анализу. Было очевидно, что эффект аллоксана зависит не только от ингибирующего влияния на SH-группы плазмолеммы [56;114 с].

Одной из основных причин, вызывающих токсическое поражение β -клеток аллоксаном многие авторы считают образование гидроксильных радикалов. Аллоксан в присутствии внутриклеточных тиолов, особенно глутатиона, способен генерировать АФК в циклической реакции с образованием продукта восстановления диалуровой кислоты. Аутоокисление диалуровой кислоты генерирует супероксидные радикалы и перекись водорода (H_2O_2), а в финальной реакции, катализируемой железом, гидроксильные радикалы [54;84 с]. Эти гидроксильные радикалы и считают в конечном итоге ответственными за гибель β -клеток, имеющих особенно низкую антиоксидантную защитную способность, и последующее развитие инсулинозависимого аллоксанового диабета. Полагают, что сама молекула аллоксана или продукт её восстановления диалуровая кислота не являются цитотоксичными для инсулин-продуцирующих клеток. Если предупредить окислительно-восстановительные реакции цикла и образование АФК, можно предотвратить разрушение β -клеток и противодействовать развитию АД *in vivo* [35;131 с].

Металлопротеиназы: роль в развитии патологических состояний

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – группа цинк и кальций зависимых протеолитических ферментов, которые разрушают различные компоненты экстрацеллюлярного матрикса [75]. Свое название ММП получили за способность специфически гидролизовать основные белки межклеточного матрикса [44]. Матриксные металлопротеиназы представляют собой семейство, состоящее из 30 протеолитических ферментов, выявленных преимущественно у млекопитающих. Большинство ММП синтезируется как препробелки и секретируется как проферменты. Активация проММП осуществляется под действием плазмина или других ММП. Лишь отдельные представители металлопротеиназ, известные как ММП мембранного типа, секретируются в функционально активной форме [43].

Структура всех ММП представлена сигнальным пептидом, необходимым для успешной секреции из клетки; пропептидным участком (рис.), при отщеплении которого ММП активируется; каталитическим доменом, имеющим координационные связи с катионом цинка каталитического центра, и шарнирным регионом. Каталитический домен включает два иона Zn^{2+} и три иона Ca^{2+} . Все ферменты, кроме ММП-7, имеют концевой гомопексиноподобный домен, содержащий центр связывания субстрата. В ММП-2, -9 выявлен дополнительный участок включения в каталитическом домене, схожий с фибронектином 2-го типа, который, по-видимому, обеспечивает высокое сродство желатиназ к мембранным компонентам [73]. Пропептид содержит пептидную последовательность PRCGV/NPD, получившую название «цистеиновый выключатель», поскольку содержит SH-группу, которая, связываясь с атомом Zn^{2+} в активном центре, поддерживает молекулу ММП в форме зимогена (предшественника ММП, неактивной формы). После

гидролитического удаления пропептида и освобождения Zn^{2+} -связывающего центра происходит активация ММП.

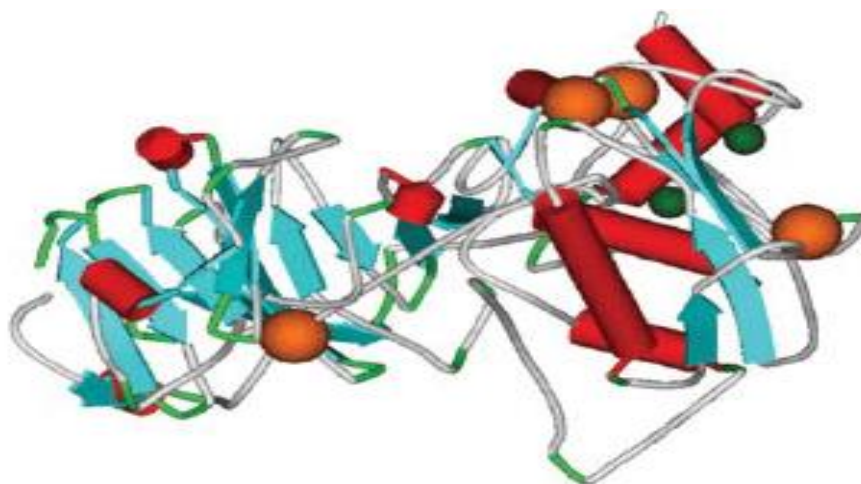


Рис.№1 структура ММП

ММП участвуют в ремоделировании и разрушении внеклеточного матрикса и клеточных мембран при различных биологических процессах (формирование скелета, эмбриональное развитие, ангиогенез, овуляция, клеточная миграция, развитие молочных желез, заживление ран и т.п.) [35]. При воспалительных процессах металлопротеиназы проявляют аналогичные свойства. Они играют важную роль в регуляции проницаемости сосудов, разрушая межклеточные связи между эндотелиальными клетками и способствуя миграции лейкоцитов в очаги воспаления. Металлопротеиназы регулируют активность воспалительных медиаторов - цитокинов и хемокинов [36]. Недавние исследования показали прямое и опосредованное влияние ММП на ионные каналы эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов, а также на другие механизмы расширения и сужения сосудов.

Металлопротеиназы состоят из нескольких групп, при этом их молекулярная структура, в целом, характеризуется 5-ю доменами: это домен, содержащий сигнальный белок, необходимый для секреции, продомен, каталитический домен, шарнирная область и гемопексино-подобный домен. ММП-2 и ММП-9 отличаются от остальных ММП наличием трех фибронектиноподобных модулей (также известных как модули

фибронектина II типа), вовлеченных в связывание фибронектина с денатурированным коллагеном [57].

Все металлопротеазы обладают относительной субстратной специфичностью: представители подсемейства коллагеназ, главным образом, ответственны за деградацию коллагена I, II и III типа, желатиназы и стромелизины, расщепляют коллаген IV, V типов, а также эластин, фибронектин, ламинин и желатин. Субстратами для ММП также могут быть нематричные компоненты: плазминоген, фибрин, фибронектин, казеин, кор-протеин, предшественники цитокинов. ММП-8, -12, -13, -14 инактивируют фактор свертывания XII, а ММП-1, -2, -3, -9 – интерлейкин IL-1 β [37]. ММП-9, или желатиназа В, имеет высокое сродство к денатурированному коллагену (желатину), но также способна расщеплять нативный коллаген VI, V и XI типов, эластин, а также IL-8, активирующий пептид соединительной ткани III, тромбоцитарный фактор-4, субстанцию Р, амилоидный пептид β . В зависимости от места расщепления этих молекул ММП-9 может понижать или повышать их биологическую активность [72]. Активность ферментов зависит от уровня экспрессии их генов и от наличия активаторов и ингибиторов. ММП относят к «индуцируемым» ферментам, транскрипция которых подчиняется целому ряду факторов (стероидные и тиреоидные гормоны, цитокины, факторы роста, химические агенты и др.). Исключение составляет ММП-2, экспрессия которой происходит по конститутивному пути. Эти различия в регуляции транскрипции объясняются, в частности, различиями в строении промоторов ММП. Экспрессия ММП сходна с экспрессией белков острой фазы и регулируется противовоспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ФНО- γ и ИЛ-1 β [37, 43], бактериальными липополисахаридами [44, 74]. Регуляция активности ферментов на посттрансляционном уровне осуществляется активацией зимогенов или взаимодействием с тканевыми ингибиторами ММП (ТИММП) [71]. Предшественники ММП активируются в межклеточной среде преимущественно плазмином и другими

протеиназами, в том числе и ММП, а также тиолмодифицирующими агентами (4-аминофенилмеркуриевый ацетат, HgCl₂ и N-этималеимид). Низкая рН, гипертермия и перекисное окисление липидов (ПОЛ) также могут активировать металлопротеазы.

Члены семейства матриксных металлопротеиназ

На основании субстратоспецифичности, нуклеотидных последовательностей, ММП разделяют на шесть групп: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины, мембранно-связанные ММП и другие металлопротеиназы [57]. В таблице 1 представлена сводная информация по ММП.

Таблица 1

Типы матриксных металлопротеиназ

Название фермента	Аббревиатура	Субстрат, на который воздействует фермент
Коллагеназы		
Коллагеназа внутренних органов	ММП – 1	Коллаген I, II, III, VII, X типов, желатин, ММП - 2, - 9
Коллагеназа нейтрофилов	ММП – 8	Коллаген I, II, III, V, VII, X типов, желатин
Коллагеназа 3	ММП – 13	Коллаген I, II, III, IV типов, желатин, фибронектин, ламинин
Желатиназы		
Желатиназа А	ММП – 2	Желатин, коллаген I, IV, V, VII, X, XI типа, фибронектин, ламинин, эластин
Желатиназа Б	ММП – 9	Желатин, коллаген III, IV, V, VII, X типа, эластин, витронектин
Стромелизины		
Стромелизин – 1	ММП – 3	Коллаген III, IV, V, IX, X типа, желатин, фибронектин, ламинин, теназин, ММП-1, -7, -8, -9, -13
Стромелизин – 2	ММП – 10	Коллаген III, IV, V, IX типа, желатин, фибронектин, ламинин, казеин, ММП-1, -8
Стромелизин – 3	ММП – 11	Коллаген IV, желатин, фибронектин, ламинин, α1-антипротеазу и инсулиноподобный ростовой факторосвязывающий протеин-1

Мембрано-связанные металлопротеиназы (MT-MMPs)		
MT – 1	MMP – 14	Коллаген I, II, III типа, желатин, фибронектин, ламинин, витронектин, протеогликаны, активирует про-MMP-2 и про-MMP-13
MT – 2	MMP – 15	Активирует про-MMP-2
MT – 3	MMP – 16	Активирует про-MMP-2
MT – 4	MMP – 17	Активирует про-MMP-2
MT – 5	MMP – 24	Активирует про-MMP-2
MT – 6	MMP – 35	Желатинолитическая активность
Не относятся ни к одной из групп		
	MMP – 12	Агрекан, фибропектин, ламинин и коллагеназа IV типа
	MMP – 19	Желатин, тенаскин, ламинин, агрекан, коллагеназа IV типа, нидоген
Элизин	MMP – 20	Амелогенин
	MMP – 21	Неизвестен
	MMP – 22	Неизвестен
	MMP – 23A	Неизвестен
	MMP – 23B	Неизвестен
	MMP – 27	Неизвестен
	MMP – 28	Неизвестен

Предшественник матричной металлопротеиназы-1 (proMMP-1) MMP-1 (также известная как интестинальная коллагеназа, коллагеназа позвоночника, фибробластов и коллагеназа I синтезируется фибробластами, хондроцитами, макрофагами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и остеобластами. Синтез MMP-1 стимулируется разными агентами, включая цитокины (например, эпидермальный фактор роста, интерлейкины и ФНО- α) и химические соединения, такие как цАМФ и эфиры форбола. MMP-1 ингибируется TIMP-1 и -2, а также α 2-макроглобулином. MMP-1 принимает участие в деградации коллагеновых нитей в процессе ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса.

Матриксная металлопротеиназа-2 (MMP-2)

MMP-2 (желатиназа) прежде всего экспрессируется в мезенхимальных клетках (главным образом в фибробластах) в период развития и регенерации ткани. Также синтезируется нейтрофилами, макрофагами и моноцитами. MMP-2 необходима для ингибирования процесса ангиогенеза

в опухолях, и ее уровень повышен в эндотелии сосудов опухоли и в моче пациентов с различными опухолевыми образованиями.

Матриксная металлопротеиназа-3 (ММР-3)

ММР-3, также называемая стромелизином-1, катализирует деградацию многих компонентов соединительной ткани, включая протеогликаны, линк-белок, коллаген типов II, IV, IX и XI, ламинин и фибронектин. ММР-3 может также влиять на деградацию экстрацеллюлярного матрикса через активацию проколлагеназы-1. ММР-3 секретируется как профермент массой 57 кДа и активируется *in vivo* путем ограниченного протеолиза тканевыми и плазматическими эндопептидазами. Активность ММР-3 ингибируется ТИМР, который взаимодействует с активной ММР-3 в стехиометрическом соотношении 1:1. Матриксная металлопротеиназа-7 (ММР-7)

ММР-7 - одна из самых маленьких MMPs, состоящая из про-домена и каталитического домена. ММР-7 экспрессируется в нормальных и патологически измененных эпителиальных клетках. ММР-7 синтезируется различными опухолями: молочной железы, толстого кишечника, простаты, желудка, верхних дыхательных путей и пищевода, легких и кожи.

Матриксная металлопротеиназа-8 (ММР-8)

ММР-8 (также известная как нейтрофильная коллагеназа и коллагеназа 2) содержится в специфических гранулах полиморфноядерных лейкоцитов (PMNs) в виде неактивного профермента. PMNs играют существенную роль в фагоцитозе и обладают высокой способностью к инфильтрации соединительной ткани. Различные агенты, такие как IL-1 и IL-8, ФНО- α , и GM-CSF стимулируют высвобождение из нейтрофилов ММР-8 – ключевого фермента, начинающего разрушение экстрацеллюлярного матрикса, особенно при патологических воспалительных процессах, ревматоидном артрите и остеоартрите.

Матриксная металлопротеиназа-9 (ММР-9)

ММР-9 (также известная как желатиназа В) секретируется как зимоген массой 92 кДа. Субстраты для ММР-9 включают денатурированный коллаген I типа (желатин), нативные коллагены типов IV, V, VII, X и XI, фибриноген, витронектин, IL-1 и энтактин, который соединяет ламинин и коллаген IV типа. ММР-9 принимает участие в процессах воспаления, ремоделирования ткани и репарации, мобилизации матрикссвязанных факторов роста и процессинга цитокинов. Ее экспрессия коррелирует с десмоплазией (неправильная ориентация коллагена), которая сопровождает рак поджелудочной железы, метастазами лимфатических узлов при раке молочной железы.

Матриксная металлопротеиназа-10 (ММР-10)

ММР-10 (также известная как стромелизин-2 и транзин-2) экспрессируется остеокластами, клетками опухолей головы, шеи и легких человека. Сверх экспрессия ММР-10 в роговичном эпителии у больных диабетом может быть главной причиной наблюдаемых изменений при диабетической ретинопатии.

Матриксная металлопротеиназа-13 (ММР-13)

ММР-13, также известная как коллагеназа-3, обладает широкой субстратной специфичностью и играет важную роль в инвазии и метастазировании опухолей. Очищенный мономерный фермент имеет м.м. 19,6 кДа.

Активность ММП в физиологических условиях регулируется рядом специфических ингибиторов, прежде всего тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). В настоящее время хорошо изучены ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 и ТИМП-4, которые различаются по специфическому действию на металлопротеиназы (табл. 2). Так, ТИМП-1 наиболее активно ингибирует ММР-9, в то время как ТИМП-2 подавляет активность ММП-2 [1].

Субстратная специфичность ТИМП-1, -2, -3, -4 [4, 7]

Ингибитор	Субстрат
ТИМП-1	Образует нековалентный комплекс со всеми активными ММП, за исключением МТ1-, МТ3-, МТ5-ММП. Наибольшая аффинность — к ММП-1, -2, -8, -13, -18, стромелизину-1. Образует комплекс с ММП-9, блокируя ее активацию стромелизи
ТИМП-2	Активен в отношении всех ММП, с высокой специфичностью ингибирует ММП-2
ТИМП-3	Ингибирует преимущественно ММП-1, -2, -3, -9. Обладает высокой аффинностью к компонентам матрикса, проявляет ингибиторную активность в местах связывания с ними
ТИМП-4	Ингибирует разные ММП, в наибольшей степени - ММП-2

Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (ТИМП-2)

Экспрессия ТИМП-2 наблюдается и в нормальных и опухолевых тканях. Концентрация ТИМП-2 в сыворотке коррелирует как с длительностью ремиссии, так и выживаемостью у пациенток с раком молочной железы.

Тканевой ингибитор металлопротеиназ 4 (ТИМП-4)

мРНК ТИМП-4 экспрессируется на высоком уровне в сердце, на низком уровне в почках, поджелудочной железе, толстой кишке и тестикулах. Уровень ТИМП-4 в плазме снижен у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, после этаноловой абляции межжелудочковой перегородки, что указывает на важную роль ТИМП-4 в миокардиальном ремоделировании. Кроме того, экспрессия ТИМП-4 нарушается при различных типах опухолей, включая рак молочной железы, шейки матки и эндометрия, глиомы и хориокарциномы.

В исследовании Athero Gene выявлено, что ММП-9 и ТИМП-1 являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС. В нормальной сосудистой

стенке можно найти только MMP-2, TIMP-1 и -2, тогда как большинство других MMPs определяются только в атероме. Установлено, что уровень MMP-9 тем выше, чем больше объем атеросклеротического поражения коронарного русла. Показано достоверное повышение уровня MMP-9 и TIMP-1 при атеросклерозе по сравнению с больными стенокардией напряжения и здоровыми людьми. Это дает основание использовать эти два белка в качестве маркеров острой фазы (разрыв бляшки). Повышенный уровень MMP-9 имеет прогностическое значение в отношении развития рестенозов. В ряде исследований показано достоверное повышение уровня MMP-2 у больных инфарктом миокарда по сравнению со здоровыми людьми.

MMPs и онкология

Установлено, что экспрессия MMP-2 и -9 играет важную роль в процессе метастазирования при плоскоклеточном раке легкого и шейки матки, опухолях молочной железы, переходноклеточном раке мочевого пузыря, светлоклеточном раке почки, а экспрессия MMP-1 – при метастазировании опухолей легких и молочной железы.

MMPs и заболевания костной ткани

MMPs образуют в зоне резорбции кости большие комплексы, состоящие из двух С-телопептидов молекул коллагена I типа, спиралевидного сегмента другой молекулы коллагена и поперечной пиридиновой сшивки между ними. Эти комплексы, обозначенные СТХ-MMP, попадают в кровоток и затем выводятся с мочой. При остеоартрозах показано повышение уровня в тканях и синовиальной жидкости многих MMPs, а также активаторов про-MMPs, включая общий активатор MMPs плазмин. Относительный дефицит TIMP способствует повышенному протеолизу в хряще при остеоартрозах. Ранее считалось, что главная роль в деструкции матрикса принадлежит MMP-1, затем была установлена важная роль MMP-13, которая разрушает коллаген II типа, и MMP-3.

MMPs и репродукция

MMPs активируют изменения тканей в течение менструального цикла, обладают свойством разрушать внеклеточный матрикс, включая базальную мембрану. После инволюции желтого тела или отмены экзогенных стероидов эндометрий отторгается. Этот процесс стимулируется MMPs эндометрия, уровень которых повышается после отмены прогестерона. MMPs разрушают внеклеточный матрикс и способствуют отторжению верхних двух третей эндометрия. В эндометрии и клетках стромы обнаружены MMP-1-3, -9 и -11. Там же синтезируются TIMP, однако их выработка не регулируется стероидными гормо.

MMPs и сепсис

В настоящее время в патогенезе сепсиса большое значение придается хемоаттрактантам (веществам, отвечающим за мобилизацию нейтрофилов и инфильтрацию ими пораженной легочной ткани). К ним относятся, в частности, цитокининдуцируемый хемоаттрактант нейтрофилов (CINC) и группа MMPs (MMP-9, MMP-2). Эти медиаторы вырабатываются в ответ на попадание в организм LPS; не случайно, нейтрофильная инфильтрация легких является характерной чертой синдрома острого повреждения легких при грамотрицательном сепсисе.

Роль металлопротеиназ в патогенезе псориаза и атеросклероза

Участие MMP в широком спектре биологических процессов, связанных в основном, с деградацией компонентов внеклеточного матрикса, предполагает существование баланса между MMP и их естественными ингибиторами (TIMP). Нарушение баланса между ними приводит к возникновению патологий, в частности, к развитию различных сосудистых заболеваний, таких как аневризма аорты, варикозное расширение вен, атеросклероз и гипертония [60]. Например, при атеросклерозе показано, что MMP активно участвуют на различных стадиях его развития. Активация MMP приводит к изменению структуры атеросклеротической бляшки и может привести к ее разрыву. Разрушение атеросклеротической бляшки

происходит при воздействии протеиназ на ее фиброзную покрышку, обращенную в просвет сосуда, что может привести к развитию острого инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти [66]. Экстрацеллюлярный матрикс, продуцирующийся в основном гладкомышечными клетками синтетического типа, расположенными в интима артерий, включает в себя коллаген I, III, IV, V, VIII типов и ламинин. Коллаген I и III типов синтезируется и локализуется в интима и фиброзных бляшках, в то время как краевые участки бляшки содержат большое количество проколлаген-коллаген синтезирующих клеток I типа [80, 89, 90].

Металлопротеиназы принимают участие в ремоделировании миокарда при инфаркте, что может привести к дилатационной кардиомиопатии. Процесс ремоделирования желудочка после инфаркта миокарда или вирусного повреждения также происходит под воздействием ММР, которые разрушают каркас из коллагена и эластина, приводя к гипертрофии и дилатации желудочка. По мере того как тяжесть и спектр сердечно-сосудистых заболеваний меняется от острых состояний, таких как инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, к хроническим заболеваниям (атеросклероз сосудов), ремоделирование миокарда и воспаление выходят на первое место.

Уровень экспрессии мРНК ММР-1,3,9 и TIMP-1 значительно апрегулирован в материале бляшек сонной артерии, тогда как уровень экспрессии TFPI-2 был уменьшен. Частичное апрегулирование ММР-9 и разбалансировка экспрессии ММР9/TIMP-1 могут играть кардинальную роль в разрушении бляшки.

В биологии кожи ММР вовлечены в ремоделирование воспаленного матрикса, образование новых сосудов, заживление ран и злокачественное перерождение [64]. Псориаз гистологически характеризуется гиперпролиферацией кератиноцитов, инфильтрацией воспалительными клетками, неоангиогенезом, дилатацией сосудов кожи и продукцией

цитокинов, таких как TNF-а, IL-1b, TGF-а и INF-g так же регуляцией транскрипции MMP. Многие из этих факторов так же принимают участие в заживлении ран кожи путем четкой регуляции деятельности MMP [8, 19]. Многие цитокины или факторы роста, гиперпродукция которых отмечается при псориазе (TNF-а, IL-1, INF-g, IL-6, IL-8, VEGF, TGF-а) также могут регулировать продукцию MMP.

Стромелизин-1 (MMP-3) и 2 (MMP-10), матрилизин (MMP-7) и металлоэластаза (MMP-12) часто объединяют в подгруппу стромелизина по их структуре и субстратспецифичности. MMP-3 и MMP-10 могут экспрессироваться эпителиальными клетками. MMP-3 разрушает фибронектин и тенасцин, уровень которых значительно повышен в коже больных псориазом [61].

Влияние тиреоидных гормонов на активность ММП выявлено на экспериментальной модели первичного гипотиреоза у крыс. Использование пропилурацила (угнетает процесс периферической конверсии Т4 в Т3) зафиксировано пятикратное увеличение активности ММП-2, ММП-3, -14, уменьшение содержания коллагена 1, 3 типов и снижение уровня ТИМП-1 в ткани яичников крыс [62]. Снижения уровня Т3 ведет к усилению деградации внеклеточного матрикса яичников крыс ММП, что нарушает нормальную архитектонику и функции ткани, а значит и фолликулогенез.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о бесспорном участии ММП в развитии многих патологических процессов. Определение активности, содержания, экспрессии мРНК для ММП является полезным для установления стадии трансформации хронического гепатита в цирроз печени, осложнений диабета: диабетической нефропатии и ретинопатии, дестабилизации атеросклеротической бляшки, роста опухоли и многие др.

Адипонектин и его роль в развитии сахарного диабета

СД 2 типа является гетерогенным заболеванием, и на его долю приходится 80–90% всех больных, страдающих этим заболеванием [76; 176с]. При СД отмечается высокая частота поражения сосудистой системы,

что приводит к риску развития инфаркта миокарда, инсульта, хронической почечной недостаточности, слепоте, гангрене нижних конечностей и является причиной ранней инвалидизации и высокой летальности.

Жировая ткань, представляющая собой основной источник энергии в организме (у взрослого человека в около 15 килограммах «запасено» более 110 тысяч ккал, что может обеспечить потребность организма в энергии в течение примерно 2 месяцев). Как показали исследования последних лет, она является эндокринной железой, секретирующей значительное количество гормонов и биологически активных пептидов, к которым относятся: лептин, фактор некроза опухоли – α (ФНО– α), адипонектин, висфатин, резистин, интерлейкины (Ил) 6 и 8 и др. Большинство из них влияет на повышение степени выраженности ИР [81;83-94 с.,88;447-449 с].

Известно, что ИР при СД 2 типа более выражена у больных, страдающих абдоминальным или висцеральным типом ожирения [67; 68 с]. Эти различия обусловлены неодинаковой экспрессией генов гормонов жировой ткани в абдоминальной и подкожной жировой клетчатке. В последние десятилетия уделяется большое внимание изучению влияния гормонов жировой ткани на метаболические процессы при СД, а также влияния медикаментозных вмешательств на изменение выработки тех или иных адипоцитокинов.

Адипонектин (Acpr30, apM1), белковый гормон массой 26 кДа, экспрессируемый главным образом в жировой ткани, участвует в регуляции катаболизма жирных кислот, чувствительности к инсулину, уровня глюкозы в крови и других процессов. Впервые адипонектин охарактеризован в 1995 году группой Филлипа Шерера (Scherer et al) как наиболее высоко экспрессируемый транскрипт жировой ткани [94;160 с]. Концентрация адипонектина в крови необычно высока для гормона и может достигать до 30 мкг/мл ($\approx 0,01\%$ общего белка плазмы крови) [102; 25 с]. Молекулярная масса адипонектина составляет 26414 Да, он состоит из 244 аминокислотных остатков. Молекула адипонектина состоит из 4 доменов.

N-концевой сигнальный домен состоит из 18 аминокислотных остатков и отвечает за секрецию белка из клетки. За ним следует гипервариабельный участок из 23 аминокислотных остатков, различающийся у разных видов и обладающий низкой степенью гомологии к другим известным белкам. Затем следует коллагеноподобный участок, состоящий из 66 аминокислотных остатков, образующих 22 Gly-X-Y повтора, где X и Y это, чаще всего, пролин, изолейцин или гидроксизин. По данным литературы в крови адипонектин представлен в виде трех гомоолигомерных комплексов: тримеров (LMW, lowmolecularweight форма), гексамеров (MMW, medium molecular weight форма), а также 12-18-меров (HMW, high molecular weight форма) [91;55-68 с]. Мономеров адипонектина в крови не обнаружено, это свидетельствует о том, что полимеризация белка происходит внутри адипоцитов [105; 46 с]. Группой Ваки (Waki et al, 2003) с использованием методов электрофореза в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях было показано, что тример адипонектина предположительно образуется за счет гидрофобных взаимодействий между глобулярными доми мономеров [106;119с] коллагеновыми доми, образующими тройную спираль. Такая структура гомологична тримеру TNF α . Гексамерный комплекс адипонектина образуется за счет образования дисульфидной связи между двумя тримерами. В образовании такой связи участвует Cis36 (у адипонектина мыши – Cis39). Мутантный адипонектин, в котором этот аминокислотный остаток заменен на аланин или серин, не способен образовывать гексамеры и высокомолекулярные комплексы [112;47 с].

Адипонектин снижает уровень глюкозы в крови за счет активации АМР-зависимой протеинкиназы (АМРК) и ингибирования ацетил-КоА карбоксилазы. АМРК увеличивает продукцию энергии (потребление глюкозы и жирных кислот) и ингибирует энергозатратные реакции (такие как глюконеогенез и синтез жирных кислот). Активируя АМРК через AdipoR1 и AdipoR2 рецепторы, адипонектин увеличивает потребление

глюкозы в мышцах и печени, снижает синтез глюкозы и жирных кислот в печени. Показано, что одним из путей действия АМПК в гепатоцитах является фосфорилирование CRTC2 (CREB related transcriptional coactivator 2, CREB - зависимый коактиватор транскрипции 2), одного из важнейших регуляторов глюконеогенеза [110;19-23 с]. Адипонектин также оказывает влияние на метаболизм жирных кислот, снижая уровень триглицеридов в крови. Показано, что адипонектин увеличивает экспрессию липопротеинлипазы и рецептора липопротеинов очень низкой плотности в клетках скелетной мышцы *in vivo* и в культуре C1C12 миоцитов *in vitro* [58;69 с., 69; 623-633 с].

Клинические исследования и исследования, проводимые на животных, показали, что инсулин негативно влияет на продукцию адипонектина. У пациентов с диабетом I типа, при котором наблюдается снижение инсулина в крови, уровень адипонектина значительно выше, чем у контрольной группы здоровых людей. Уровень адипонектина также повышен дефектным рецептором инсулина, или приобретенной дисфункцией данного рецептора. С другой стороны, повышение уровня инсулина в крови здоровых людей приводило к понижению уровня адипонектина [78; 55с.,109;19-23 с].

Последние данные показывают, что инсулин в большей степени влияет на концентрацию HMW формы адипонектина, но не на другие олигомеры [70;24-33 с, 71;25с].

Концентрация адипонектина в крови у здоровых мужчин (6 мкг/мл) в 1,5 – 2 раза ниже, чем у женщин (9-12 мкг/мл). Уровень адипонектина необычайно высок для гормона (до 30 мкг/мл), однако он значительно снижается при таких заболеваниях, как ожирение, инсулинорезистентность, диабет второго типа, гипергликемия и заболеваниях ССЗ (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, ИБС), что говорит о возможности использования данного белка в качестве биомаркера при диагностике перечисленных заболеваний [108;419-430 с., 111; 6-12 с].

Принципы и современные методы лечения сахарного диабета

В настоящее время адекватность терапии СД 2 типа остается актуальным вопросом и направлена в первую очередь на нормализацию содержания глюкозы в крови, а также выбор оптимальных лекарственных средств, обладающих сахароснижающими и сосудисто-протективными свойствами. Лечение СД 2 типа комплексное: оно включает в себя диетотерапию, физическую активность, обучение больного в специальных школах, а также обучение принципам самоконтроля диабета, медикаментозную терапию, профилактику и лечение сосудистых осложнений [82; 161-162 с., 94; 205 с., 106; 224 с.].

Проведенные в последние годы исследования и разработка новых методов, позволяющих изучать патогенез заболевания, а также действие лекарственных веществ на молекулярном уровне, показывают новые, неизвестные ранее положительные влияния различных препаратов на органы и ткани, что изменяет их роль в клинической практике.

Для лечения СД 2 типа бигуаниды применяются почти 50 лет. Метформин – единственный лекарственный препарат из данной группы, который в настоящее время является основным в лечении СД 2 типа и назначается, как препарат первого ряда сразу при постановке диагноза (при отсутствии абсолютных противопоказаний). Благодаря проведенным интенсивным экспериментальным, клиническим и фармакологическим исследованиям [91;39-52 с] его значимость в терапии СД была пересмотрена в последнее время.

Установлено, что бигуаниды не оказывают влияния на секрецию инсулина, а в присутствии инсулина они увеличивают периферическую утилизацию глюкозы, уменьшают глюконеогенез, повышают утилизацию глюкозы кишечником, а также снижают повышенное содержание инсулина в сыворотке крови у больных, страдающих ожирением и СД 2 типа. По данным некоторых авторов, бигуаниды оказывают незначительное аноректическое действие, а их применение в течение длительного периода положительно

влияет на липидный обмен (снижение уровня холестерина, триглицеридов). Бигуаниды увеличивают количество ГЛЮТ-4, что проявляется в улучшении транспорта глюкозы через мембрану клетки, и именно этим эффектом объясняется их потенцирующее влияние на действие инсулина.

Терапия метформином сопровождается умеренным снижением массы за счет уменьшения количества жировой ткани. Отмечено положительное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы: повышение фибринолиза, снижение уровня ингибитора-1-активатора плазминогена, пролиферации гладких мышечных клеток в сосудистой стенке *invitro* и скорости атерогенеза у животных. Кроме того, сравнительно часто при СД отмечается повышение артериального давления, которое является независимым фактором риска развития сосудистых осложнений. А при терапии метформином у больных СД оно достоверно снижается [100;69-73 с., 105; 47-56 с].

Проведенными исследованиями доказано, что метформин достоверно уменьшает зону некроза после перевязки левой коронарной артерии у экспериментальных животных, улучшает постишемическую реперфузию не только в эксперименте, но и у больных после острой транзиторной ишемии, а при его длительном применении четко выявляется положительный эффект, подтверждаемый улучшением гемодики в мелких кровеносных и лимфатических сосудах. Нарушение гемостаза при СД 2 типа проявляется тромбозом и ДВС синдромом, что является следствием повышенной агрегации тромбоцитов и гиперкоагуляции [91;101-108 с]. Что же касается возможности развития лактатацидоза при приеме метформина, то исходя из механизма действия метформин имеет преимущества перед другими бигуанидами. Он накапливается главным образом в тонком кишечнике и в слюнных железах, а не в мышцах, которые являются основным местом образования лактата [99;66 с].

При применении метформина для лечения больных СД лактатацидоз встречается редко. Так, по данным FDA, в США с мая 1995 г. по 30 июня

1996 г. было зарегистрировано 5 случаев лактатацидоза на 100 тыс. больных, получавших этот препарат. Метформин можно сочетать с приемом препаратов сульфонилмочевины, что позволяет лучше компенсировать углеводный обмен, а это основное условие профилактики поздних осложнений диабета. Метформин не снижает содержание глюкозы в крови ниже нормального уровня, поэтому при лечении больных СД этим препаратом отсутствуют гипогликемические состояния. Как известно, что подавляющее большинство пациентов с СД 2 типа имеют избыточную массу тела, поэтому основным условием успешности терапевтических мероприятий становится ее снижение, что непременно влечет за собой уменьшение выраженности ИР [92;134 с].

ССЗ, распространенность которых среди пациентов с СД 2 типа более чем в 4 раза превышает таковую у лиц без данного заболевания, являются причиной смерти 70–80% больных. Столь высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии среди пациентов с СД 2 типа обусловлена сочетанием как «классических», присущих популяции в целом, так и связанных именно с СД факторов риска развития атеросклероза. Среди первых наибольшую значимость представляют нарушения липидного обмена, которые, по данным литературы, диагностируются у 50–97% пациентов, а также артериальная гипертензия, ожирение, курение и повышенная активность свертывающей системы крови. Среди вторых - инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гипергликемия [83;221-224 с].

В ходе исследования UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) было показано, что достижение нормогликемии достоверно снижает риск развития микроваскулярных, но не макроваскулярных осложнений СД 2 типа, в то время как снижение артериального давления достоверно уменьшает частоту развития макрососудистых катастроф, а повышение уровня холестерина достоверно ее увеличивает [99;64 с]. Таким образом, наиболее оправданной стратегией ведения пациентов с СД 2 типа является стратегия ABC, предложенная Национальной образовательной программой по диабету:

диабетологи и больные СД должны уделять внимание не только контролю гликемии («А» — HbA1c) и артериального давления («В» — blood pressure), но и уровню липидов крови («С» — cholesterol) [97;309 с.].

Патогенез нарушений липидного обмена при СД 2 типа. Основными характеристиками дислипидемии при СД 2 типа являются повышение уровня триглицеридов в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у больных СД практически не отличается от таковой у лиц без данного заболевания, однако у пациентов с СД 2 типа преобладает фракция мелких плотных ЛПНП, обладающих повышенной атерогенностью вследствие высокой способности к окислению. Количественные изменения липидного спектра могут встречаться изолированно, но чаще они сочетаются и носят название липидной триады или атерогенной дислипидемии. Основной причиной гипертриглицеридемии при СД 2 типа является низкая чувствительность висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина, что ведет к повышенному липолизу, поступлению большого количества свободных жирных кислот в порталный кровоток и, в сочетании с гиперинсулинемией, повышению синтеза триглицеридов и ЛПОНП печенью. Кроме этого, у больных СД 2 типа при гипергликемии снижена активность эндотелиальной липопротеинлипазы, ответственной за катаболизм триглицеридов и ЛПОНП, что усугубляет данное нарушение [93;615 с.].

Снижение уровня ХС ЛПВП при СД 2 типа обусловлено повышением активности печеночной липопротеинлипазы и ускоренным катаболизмом ХС ЛПВП. Помимо количественных, при СД 2 типа имеют место также качественные изменения липидного спектра: при гипергликемии возрастает доля гликированных ЛПНП, в том числе мелких плотных ЛПНП, обладающих повышенной атерогенностью в связи с высокой способностью к окислению и накоплению в артериальной стенке, а также к замедленному

клиренсу и длительному нахождению в плазме. В свою очередь, гликирование и окисление ЛПВП также ведет к снижению их антиатерогенных свойств. Развитие у пациентов диабетической нефропатии усугубляет уже имеющееся повышение уровня триглицеридов и снижение уровня ХС ЛПВП. Изменение любого показателя липидного спектра ведет к увеличению сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа, он значительно возрастает при комбинированной дислипидемии [113;623 с.].

Сахароснижающие средства. Эти средства называются противодиабетическими. Подобные препараты выписываются для поддержания уровня сахара в крови людям, в организме которых инсулин вырабатывается самостоятельно, но в недостаточных количествах. Обычно такие медикаменты используются в комплексе с диетическим питанием и физической активностью. Перед началом лечения требуется консультация таких специалистов, как диетолог и эндокринолог.

Лечение инсулином. Инсулин обычно назначается вместе с сахароснижающими средствами. Показателями для применения этого метода лечения являются снижение веса, кетоз, предоперационное лечение, а также любые осложнения у пациентов с диабетом 2-го типа. Есть и ограничивающие факторы инсулинотерапии. К ним относятся беременность и кормление грудью, болезни геморрагического характера, прекома и кома [115;579 с.].

Измерение сахара в крови. С помощью постоянного контроля уровня глюкозы в сыворотке крови возможно предостеречь себя на самых ранних этапах заболевания и предотвратить его развитие. Регулярный контроль — это измерение уровня сахара в крови несколько раз в день — поможет врачу и пациенту проводить эффективное лечение. Диапазон уровня глюкозы должен устанавливать врач, но следует ориентироваться на средние цифры: перед едой и натощак — не более 6 ммоль/л, после еды (по прошествии 2 часов) — не более 8 ммоль/л.

Лечение диабета в зависимости от типа и степени тяжести включает применение лекарственных препаратов (заместительная инсулинотерапия, пероральные сахароснижающие препараты), операционное лечение (трансплантация поджелудочной железы, пересадка панкреатических и островковых клеток), а также немедикаментозные средства. К ним относятся диетотерапия, физические нагрузки, нормализация массы тела, а также использование фитотерапии – лекарственных растений, которые помогают снижению уровня сахара в крови.

Проведенный анализ современного состояния исследований распространенности и молекулярно–клеточных механизмов развития СД показал, что это заболевание является хроническим и на данном этапе неизлечимым заболеванием – приобрела характер «неинфекционной эпидемии». По данным IDF, в 2025 г. будет зарегистрировано около 465 млн больных СД. Однако, уже в 2019 г. число заболевших приблизилось к этому значению, достигнув 460 млн человек, причем подавляющее большинство больных – от 85 до 95% – страдают СД 2 типа и у 183 млн человек заболевание остается не диагностированным. Распространенность СД в некоторых регионах мира достигает 20% и более. Такое прогрессивное увеличение распространенности СД (преимущественно 2-го типа) связано с повышением как заболеваемости, так и ранней выявляемостью благодаря современным методам скрининга.

В механизме развития СД особая роль отводится окислительному стрессу, матриксным металлопротеазам и адипонектину. Однако, несмотря на разнообразие препаратов, применяемых в диабетологии, частота встречаемости больных СД практически не изменилась. В связи с этим востребованными остаются разработка новых методов профилактики, диагностики и лечения ССЗ при СД. Имеющиеся в литературе указания на важную роль процессов перекисного окисления липидов в развитии СД обуславливают необходимость поиска новых препаратов с антиоксидантным типом действия, как средств, способствующих снижению

окислительного стресса. В этом отношении наиболее перспективными является фитостероиды, выделенные из растений, которые не имеют побочных эффектов, особенно гормонального характера. Они проявляют стимулирующее-оптимизирующее действие на обменные процессы в организме. Кроме того, отдельными исследованиями установлены также их гипогликемические свойства. В связи с этим изучение молекулярно-клеточного механизма действия фитостероидов на развитие СД определяет актуальность проводимых исследований.

Характеристика экспериментального материала

Для решения поставленных задач проведено 4 серии экспериментов на 130 беспородных крысах самцах весом 120-130 гр, содержащихся на стандартном режиме питания. При проведении экспериментов руководствовались «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985). В первой серии экспериментов изучена динамика изменений биохимических показателей (30 крыс) при АД (рис.1). АД вызывался введением аллоксана в дозе 13 мг на 100 г массы тела, однократно. Через 7, 14 и 21 день после введения аллоксана, животных декапитировали и провели биохимические исследования.

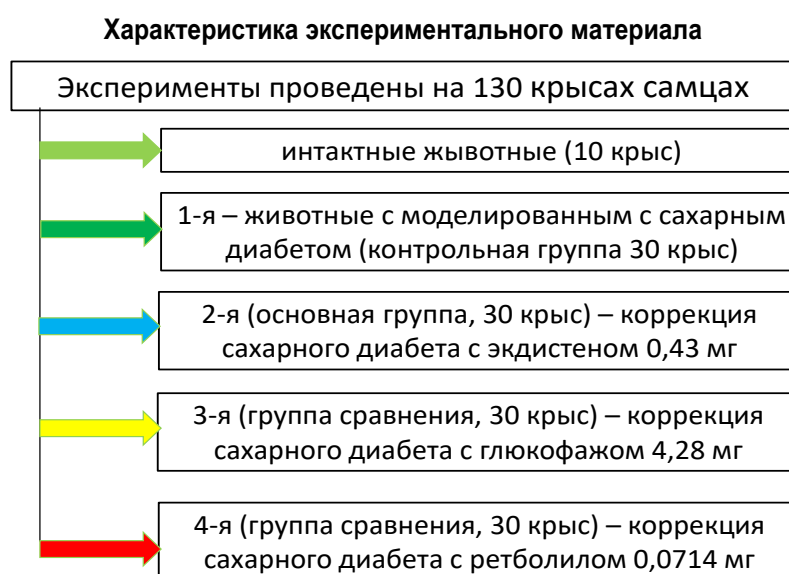


Рис.2 Характеристика экспериментального материала

Во второй серии экспериментов на 30 крысах проведено изучение влияния экдистена на развитие АД. Начиная с 7 сутки развития АД в течение 7 и 14 дней экспериментальных животных лечили экдистеном в дозе 0,143 мг на 100 гр массы тела. У животных 3 и 4 серии эксперимента (60 крыс) изучено влияние препаратов сравнения глюкофажа (4,28 мг на 100 г массы тела) и ретаболила (0,0714 мг на 100 гр массы тела) на развитие АД. Интактную группу составили 10 крыс.

Глюкофаж является практически единственным известным противодиабетическим средством, снижающим риск смерти от диабета и его серьезных осложнений. Он снижает скорость всасывания углеводов в тонком кишечнике, повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, тормозит процессы глюконеогенеза и гликогенолиза в печени и снижает системную гиперинсулинемию.

В результате многолетних исследований Институтом химии растительных веществ АН РУз разработан препарат экдистен. Экдистен (синонимы: ecdistenum, ecdysterone, ectysterone, 20 Beta-Hydroxyecdysterone, turkesterone, ponasterone, ecdysone, ecdystene) - природное соединение стероидной структуры, выделенное из корней и корневищ левзеисафлоровидной (рапонтникумасафлоровидного). В 1998 г. препарат зарегистрирован в Главном управлении по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ Республики Узбекистан под номером 87/848/2. Экспериментальное изучение показало, что экдистен является малотоксичным, обладает широким спектром биологического действия. При введении его в организм животных отмечается выраженный тонизирующий и общеукрепляющий эффект. Повышает адаптационные возможности организма животных по отношению к стрессирующим факторам внешней среды, улучшает их дическую работоспособность. Существенным моментом в механизме действия экдистена является его способность активизировать процессы биосинтеза белка в различных органах и тканях аналогично известным стероидным анаболическим

препаратам (неробол, ретаболил). Однако, имея принципиально другой механизм анаболического действия, этот препарат, в отличие от анаболических андрогенных стероидов, не обладает присущими им гормональными эффектами (андрогенным, тимолитическим, антигонадотропным и др.), часто затрудняющими использование этих препаратов, особенно у женщин и детей. Помимо белкового обмена, эрдистен также оказывает позитивное влияние на углеводно-фосфорный и липидный метаболизм. Под его влиянием наблюдается накопление в органах и тканях гликогена и макроэргических фосфорных соединений (АТФ и креатинфосфата), отмечается четкий гипохолестеролемический, гипотриацилглицеролемический эффект [68;359 с.].

Длительный приём эрдистена даже в высоких дозах (по 8-10 таблеток в день в течение 1-2 месяцев) не вызывает нарушений в содержании основных гормонов организма (кортизол, соматотропин, тестостерон, инсулин, тиреотропный гормон) в крови, не оказывает какого-либо побочного влияния на печень. Экспериментально доказана эффективность его применения при патологиях щитовидной железы, скелетной мускулатуры, анаболических процессов, оно обладает иммуномодулирующим, стресс-протективным, гемостатическим, усиливающим синтез белка свойствами, действует на абсорбцию в кишечнике. Исследований по его антиоксидантным свойствам мало, отсутствуют сведения о его использовании при экспериментальном диабете.

ИЗМЕНЕНИЯ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ, НИТРОЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМ И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ РАЗВИТИИ АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА И ИХ КОРРЕКЦИЯ ЭКДИСТЕНОМ

В развитии структурно-функциональных аномалий, лежащих в основе диабетических ангиопатий и ассоциированных с ними патологий (изменения свертывающей системы крови, артериальной гипертензии), участвует множество взаимосвязанных между собой процессов. Одним из них является дисбаланс окислительно-восстановительных процессов и усиление неконтролируемых свободно-радикальных реакций (СРО), называемое окислительным или оксидативным стрессом - стандартным завершением патологических процессов, представляющим собой состояние превышения внутриклеточного АФК кислорода и азота над возможностями устранения их системами антиоксидантной защиты (АОЗ). Для их сбалансирования целесообразным является применение соединений, обладающих антиоксидантными свойствами, в основном природного происхождения [4; 22-23 с].

Перед началом исследований необходимо удостовериться в достоверности наличия АД у экспериментальных животных. Для этого были определены содержание глюкозы и вес экспериментальных животных в дике развития АД, которые приведены в таблице №. 3 В таблице также приведены результаты коррекции уровня глюкозы.

Таблица 3

Изменение содержания глюкозы и веса крыс в дике развития
АД и коррекции экдистеном и препаратами сравнения

№	Группа животных	Уровень глюкозы (ммоль/л)	Вес крыс (гр)
1	Интактная	4,85±0,11	144,38±1,071
2	Аллоксановый диабет: 7 дней	8,37±0,41	140,69±1,053*
	14 дней	8,71±0,37	131,85±1,47

	21 день	8,95±0,36	138,31±2,47
3	лечение экдистеном: 7 день	8,59±0,32	140,46±3,12
	14 день	6,78±0,26*	139,61±3,75*
	21 день	5,75±0,24*	140,15±3,30*
4	лечение глюкофажем: 7 день	8,06±0,38	139,71±5,51*
	14 день	7,88±0,35*	140,86±5,92*
	21 день	7,02±0,33*	141,00±5,67*
5	лечение ретаболилом: 7 день	9,00±0,40	141,54±3,62*
	14 день	8,41±0,40	144,54±3,14*
	21 день	8,04±0,38	143,61±4,09*

Примечание. * - $P > 0,05$ по сравнению с интактными животными

Как видно из данных таблицы 3, содержание глюкозы в крови интактных крыс составил $4,85 \pm 0,11$ ммоль/л. В дике развития АД установлено достоверное повышение содержания глюкозы на 7-, 14- и 21-ый день его развития в 1,7, 1,8 и 1,8 раза соответственно. Лечение экдистеном, глюкофажем и ретаболилом в течение 7 дней не вызвало особых изменений в содержании глюкозы по сравнению с нелечеными животными. Снижение содержания глюкозы при коррекции экдистеном в течение 14 дней привело к снижению его содержания на 22,8%. Глюкофаж и ретаболил в этот же срок недостоверно снизили содержание глюкозы на 9,5 и 3,5% соответственно. На 21-ый день лечения экдистеном содержание глюкозы снизилось 1,5 раза по сравнению с нелеченной группой. В этот же срок глюкофаж и ретаболил снизили содержание глюкозы на 21,6 и 10,2% соответственно.

Таким образом, по гипогликемическому действию, особенно при лечении в течение 14 и 21 дня, экдистен превосходит глюкофаж и ретаболил. Измерение веса крыс после введения аллоксана показало достоверное его снижение на 14 и 21 день, особенно на 14 день и оно составило 8,7% по сравнению с интактными животными. Используемые

препараты способствовали, особенно ретаболил, повышению веса экспериментальных животных. Результаты исследования МДА в сыворотке крови экспериментальных животных представлены в таблице 4 и на рисунке 3.

Таблица 4

Влияние экдистена и препаратов сравнения на содержание МДА, активность каталазы в сыворотке крови экспериментальных животных с АД

№	Группа животных	МДА, нмоль/мл	Каталаза, мкат/л
1	Интактная	3,36 ± 0,056	0,301±0,004
2	Аллоксановый диабет: 7 дней	4,98±0,192	0,033±0,006
	14 дней	6,07±0,606	0,199±0,026
	21 день	5,88±0,413	0,178±0,076
3	лечение экдистеном: 7дней	3,8±0,291*	0,165±0,005
	14дней	3,35±0,114*	0,199±0,041
4	лечение глюкофажом: 7 дней	4,13±0,239	0,105±0,031
	14 дней	3,91±0,153	0,241±0,026*
5	лечение ретаболилом: 7 дней	4,57±0,283	0,148±0,057
	14 дней	3,6±0,642*	0,178±0,024

Примечание: * - P>0,05 по отношению к интактной группе

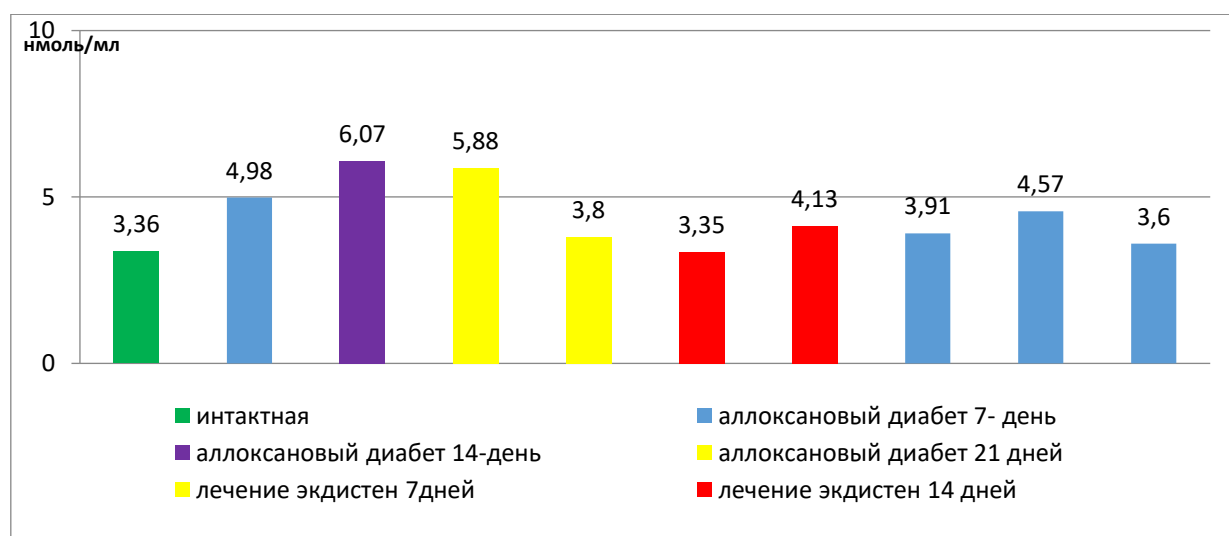


Рис.3. Влияние экдистена и препаратов сравнения на содержание МДА в сыворотке крови экспериментальных животных с АД

Как видно из данных таблицы 2 содержание МДА на 7-, 14- и 21- дни развития АД увеличивается в 1,5, 1,8 и 1,75 раза соответственно по сравнению с животными интактной группы. Лечение экдистеном экспериментальных животных с АД в течение 7 и 14 дней снижает содержание МДА 1,6 и 1,75 раза по сравнению с нелеченной группами.

Лечение глюкофажом в течение 7 и 14 дней снижает содержание МДА 1,47 и 1,5 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. Если сравнить с данными интактной группы, то содержание МДА после лечения глюкофажом на 22,9 и 16,4% соответственно выше. Под действием ретаболила содержание МДА в течение 7 и 14 дней также снижается, наиболее выраженное снижение установлено при лечении в течение 14 дней – 1,6 раза по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, содержание МДА при лечении АД наиболее выражено снижается при лечении экдистеном и ретаболилом в течение 14 дней по сравнению с данными лечения в течение 7 дней.

Исследование активности каталазы показало снижение ее активности на 7-, 14- и 21ый день развития АД на 9,12, 1,5 и 1,7 раза соответственно по сравнению с животными интактной группы (табл. 3.1.2, рис. 3.1.2). Эти данные указывают на более выраженное снижение активности каталазы на 7-ой день развития АД.

Установлено повышение активности каталазы в сыворотке крови животных с АД при лечении экдистеном только в течение 14 дней на 11,8% по сравнению с нелеченной группой. Лечение глюкофажом и ретаболилом в течение 7 дней не приводит к повышению активности каталазы по сравнению с нелеченной группой. Лечение в течение 14 дней глюкофажом повышает активность каталазы в 1,35 раза, а ретаболил не приводит к повышению активности каталазы.

Таким образом, при АД происходит более выраженное угнетение активности каталазы на 7 день эксперимента. Лечение в течение 14 дней экдистеном вызывает индукцию данного фермента, но более выраженная

индукция отмечена при лечении глюкофажем по сравнению с экдистеном и ретаболилом.

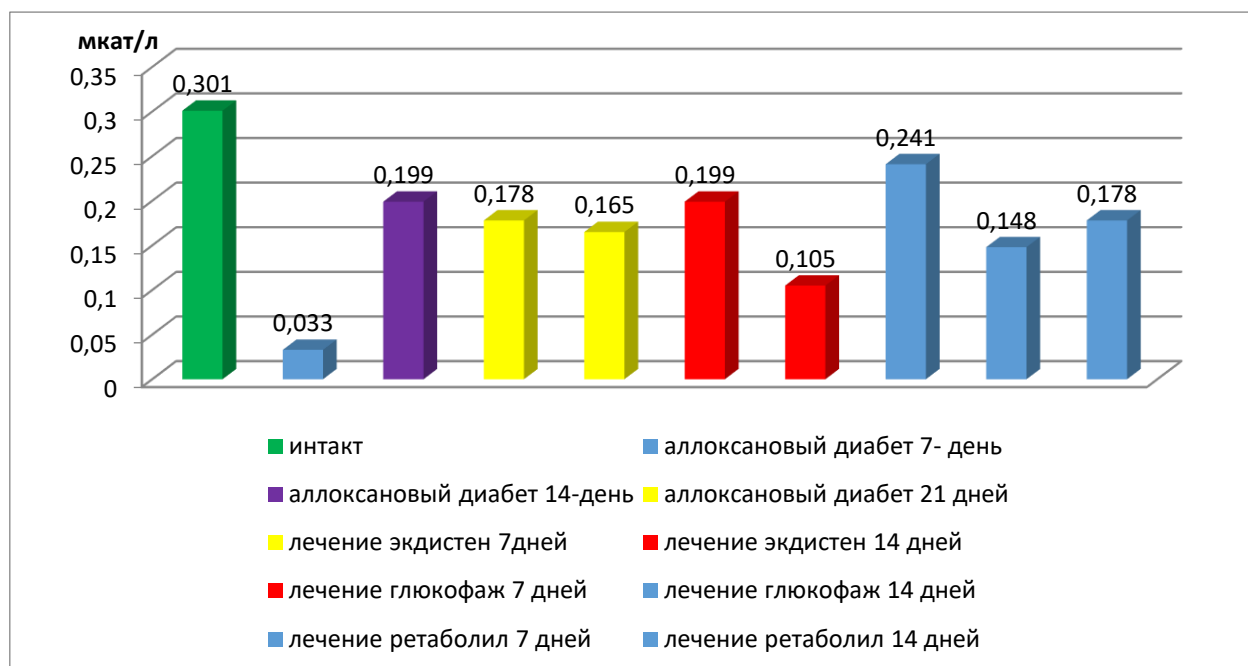


Рис.4. Влияние экдистена и препаратов сравнения на активность каталазы в сыворотке крови экспериментальных животных с АД

Использованные препараты по их влиянию на антиоксидантную активность изученных ферментов располагается следующим образом: глюкофаж – экдистен – ретаболил. Эти данные указывают на необходимость включения антиоксидантов при лечении СД для повышения антиокислительной системы организма.

Изменение системы оксида азота при развитии аллоксанового диабета

Роль NO в патогенезе СД изучена далеко недостаточно. Данные полученные при экспериментальном диабете типа 1, вызванном стрептозотоцином или аллоксаном, свидетельствует как об активации, так и об угнетении активности этой системы [42;67-71 с.].

Установлено, что именно оксиду азота, который образуется в островках и β -клетках поджелудочной железы, принадлежит важная роль в

механизмах разрушения и гибели β -клеток, что и приводит к резкому уменьшению их количества и развитию СД 1 типа [43;14 с].

Исходя из этого в дике развития АД было изучено состояние нитроергической системы (табл5).

Таблица 5

Изменение нитроергической системы в дике развития АД

Срок исследования, день.	NO, мкмоль/л	eNOS, мкмоль/мин /л	iNOS, мкмоль/мин/л
Контрольная группа	15,2±0,72	8,28±0,89	0,122±0,01
7 день	43,9±3,38	3.3±0.3	0.34±0.03
14 день	61,6±3,4	4.6±0.13	0.62±0.15
21 день	49,53±5,24	2.4±0.18	0.44±0.07

Примечание: Во всех случаях $P < 0,05$ по отношению к контрольной группе

Как видно из данных, представленных в таблице 5 содержание NO в сыворотке крови увеличивается во все сроки исследования. Если его увеличение на 7- и 21-день составило 2,8 и 3,2 раза соответственно по сравнению с контрольными животными, то на 14-день установлено наиболее выраженное повышение содержания оксида азота, и оно составило 4,05 раза по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что по мере развития АД происходит увеличение содержания оксида азота.

Установлено, что NO играет роль не только в стресс-реакции, но и может быть вовлечен в механизмы специфического повреждения. В зависимости от природы действующего фактора эти повреждения могут быть обусловлены либо гипо-, либо гиперпродукцией NO. Так, например, гипопродукция NO может возникать под действием высоких концентраций глюкозы (Малышев И.Ю., Манухина Е.Б., 1998) и вносит вклад в развитие СД.

Недостаточная продукция или ускоренный распад NO приводят к дизрегуляции функции эндотелия, патологическому повышению сосудистого тонуса и артериального давления. Этому способствуют продукты гликозилирования, тяжелая и хроническая гипоксия и (АФК) (Дзугкоев, С.Г., 2014). Снижение активности ферментов антиоксидантной защиты и интенсификация процессов окисления приводят к взаимодействию оксида азота (NO) и супероксиданион радикала с образованием пероксинитрита, который индуцирует апоптоз, блокирует синтез простаглицлина, усиливает продукцию лейкотриенов и тромбосана, активирует окисление липопротеинов низкой плотности. Причиной дефицита NO может быть ряд факторов: уменьшение содержания L-аргинина, подавление экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), повышение эндогенных ингибиторов eNOS (Чернов Ю.Н., 2010).

Результаты исследований показали разнонаправленное изменение активности NO-синтаз при развитии АД. Так, активность eNOS снижается во все сроки исследования, наиболее выраженное снижение его активности установлено на 21-ый день и оно составило 3,45 раза по сравнению с интактными животными.

В то же время активность iNOS повышается во все сроки исследования. Увеличение его активности на 7- и 21-ый день развития АД составило 2,8 и 3,6 раза соответственно по сравнению с интактными животными. А на 14-ый день развития АД происходит увеличение его активности в 5,1 раза по сравнению с интактной группой.

Таким образом, проведенные исследования показали изменение в системе оксида азота с наиболее выраженным его повышением и индукцией iNOS на 14- и 21-ый день развития АД.

Влияние эрдистена и препаратов сравнения на содержание оксида азота при экспериментальном диабете

Поиск возможностей целенаправленного лечения СД является важной медико-биологической задачей. В связи с этим значительную ценность представляют данные о влиянии различных лекарственных средств на функциональные характеристики эндотелия [70; 39-43 с].

Лечение экспериментальных животных эрдистеном в течение 14- и 21-дня привело к снижению содержания NO в 2,03 и 2,5 раза по сравнению с нелечеными крысами (табл.6, рис.5).

Таблица 6

Влияние эрдистена и препаратов сравнения на содержание оксида азота при развитии АД

Интakтная	АД+Н₂О, n = 7	АД + эрдистен, n = 7	АД + глюкофаж, n = 7	АД + ретаболил, n = 7
7 день	14 день	21 день	14 день	21 день
43,9±3,38	61,6±3,4	49,53±5,24	30,3±0,053	19,84±0,048

Примечание: Во всех случаях $P < 0,05$ по отношению к контрольной группе

Несмотря на такое снижение содержание NO 2,0 и 1,3 раза соответственно выше по сравнению с интактными животными. По сравнению с эрдистеном глюкофаж и ретаболил менее выражено снижают содержание NO и оно составило 1,4 и 1,5; 1,6 и 1,66 раза соответственно по сравнению с нелечеными животными.

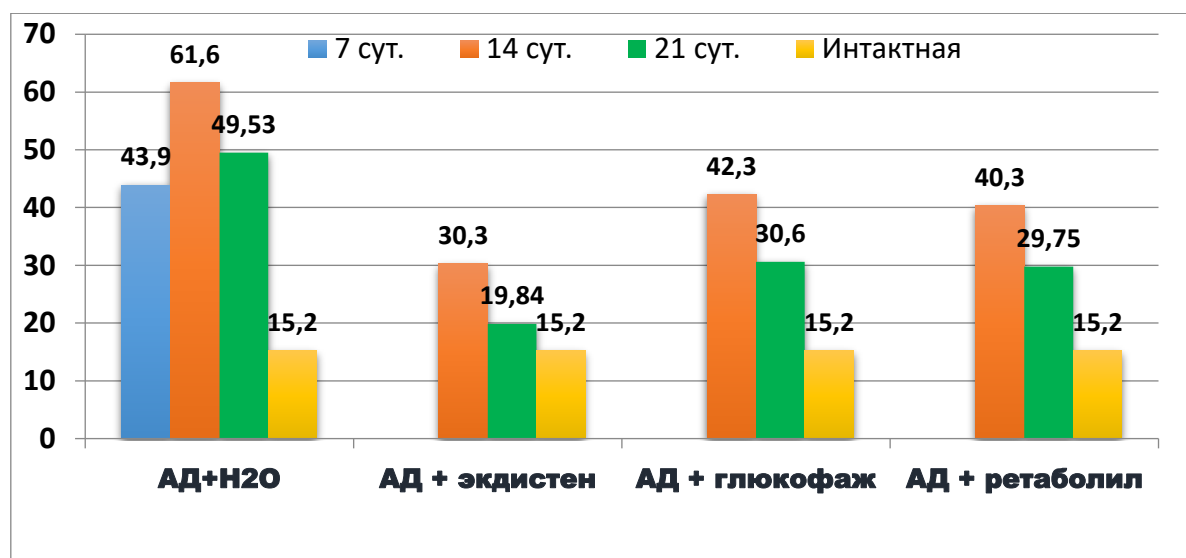


Рис.5. Влияние экдистена и препаратов сравнения на содержание оксида азота при развитии АД

Таким образом, при лечении экдистеном по сравнению с глюкофажем и ретаболилом происходит более выраженное снижение содержания оксида азота, особенно при лечении в течение 21 дня (табл.7. и рис.6).

Таблица 7

Показатели системы оксида азота сыворотки крови при экспериментальном АД у животных, получающих экдистен и препараты сравнения, $M \pm m$

Показатель	Интактная группа	АД+Н ₂ О			АД+ экдистен		АД+ глюкофаж		АД+ ретаболил	
		3.3±0.3	4.6±0.13	2.4±0.08	6.2±0.18	7.0±0.74*	5.1±0.3	5.8±0.8	5.5±0.36	6.1±0.008
eNOS, мкмоль/мин/л	8,28±0,89									
iNOS, мкмоль/мин/л	0,122±0,01	0,34±0,03	0,62±0,15	0,44±0,07	0,31±0,04	0,27±0,005	0,41±0,007	0,35±0,008	0,48±0,007	0,39±0,002

Примечание. * – $p > 0,05$ по сравнению с контролем.

Активность iNOS после лечения экдистеном в течение 14 и 21 дня снижается в 2 и 1,6 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой экспериментальных животных с АД. Лечение глюкофажем и ретаболилом в течение 14 дней достоверно снизила активность данного фермента по сравнению с нелеченной группой в 1,5 и 1,3 раза соответственно.

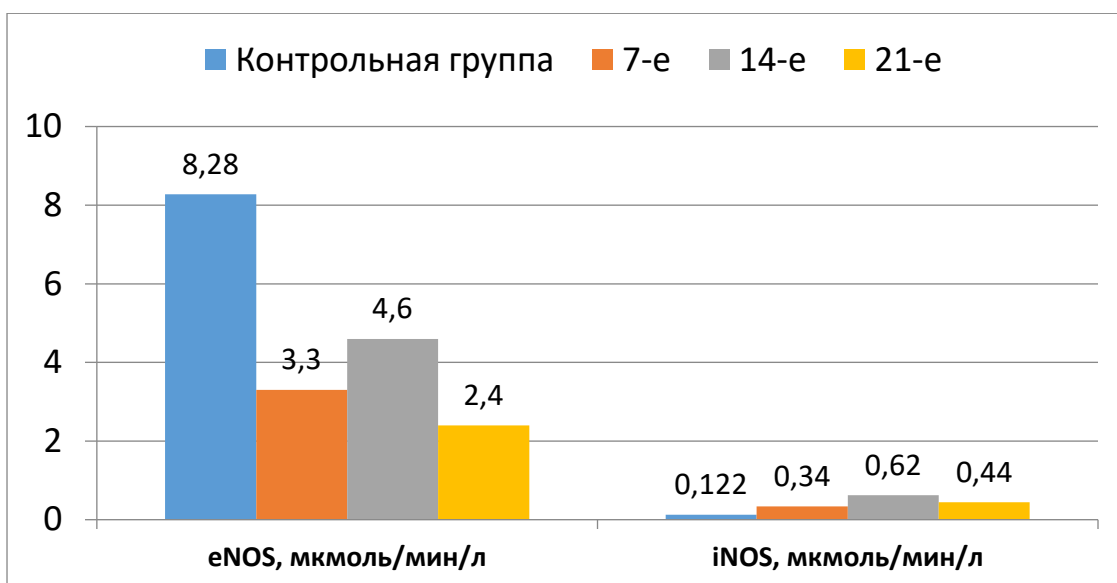


Рис.6. Изменение активности ферментов NOS в дике развития АД

Таким образом, результаты исследований показали, что при развитии АД нарушаются показатели нитроергической системы в крови: повышаются содержание оксида азота и пероксинитритов и активность iNOS, снижается активность eNOS. При лечении эрдистеном происходит более выраженное снижение содержания оксида азота по сравнению с глюкофажем и ретаболилом. Наиболее эффективное его влияние на показатели нитроергической системы установлено при лечении в течение 21 дня. Такое изменение содержания оксида азота происходит за счет изменения активности синтаз, участвующих в их образовании.

Изменение содержания фактора Виллебранда при развитии аллоксанового диабета и его коррекция

Основным субэндотелиальным белком, благодаря которому осуществляется адгезия тромбоцитов к субэндотелию, является ФВ. ФВ – один из важнейших маркеров повреждения эндотелия, источниками продукции которого при СД могут являться клетки, вовлеченные в иммунологические реакции, такие как эндотелиальные, гладкомышечные, фибробласты [99;51-61 с., 100; 695-704 с.]. ФВ является адгезивным гликопротеином, имеющим мультимерную структуру, который играет

важную роль в системе гемостаза. Он обеспечивает начальную адгезию и плотную фиксацию тромбоцитов к субэндотелию, особенно в условиях высокого сдвигающего стресса, облегчает связывание VIII фактора свертываемости с тромбоцитарной мембраной и регулирует его плазменный уровень (Bloom A.L., 1990).

Изучение влияния эндогенных регуляторов и антиоксидантов на биохимические и функциональные показатели сосудистой системы является весьма актуальным. Более того, в доступной литературе отсутствуют данные о действии экдистена на маркеры эндотелиальной дисфункции при экспериментальном АД. В связи с вышеизложенными было поставлено задача - получить комплексные данные о механизме развития эндотелиальной дисфункции при экспериментальном АД для разработки способов патогенетической коррекции. При развитии АД установлено повышение содержания ФВ в зависимости от срока его развития. Если на 7 день развития АД увеличение его содержания 2,24 раза, то на 14- и 21-ый день оно составило 3,08 и 2,93 раза соответственно по сравнению с интактной группой (табл.8. и рис. 7).

Таблица 8

Влияние экдистена и препаратов сравнения на содержание фактора фон Виллебранда при развитии АД

Интактная	АД+H ₂ O, n = 7			АД + эхдистен, n = 7			АД + глюкофаж, n = 7			АД + ретаболил, n = 7		
	7 день	14 день	21 день	14 день	21 день	14 день	21 день	14 день	21 день	7 день	14 день	21 день
15,06± 0,5	33,8± 2,496	46,5± 3,736	44,2± 3,129	32,2± 6,084	21,62± 3,154	34,3± 2,188	26,5 ±2,7 6	33,73± 2,567	28,9± 3,096	15, 06± 0,5	33,8± 2,496	46,5± 3,736

Примечание. Во всех случаях $p < 0,05$

Таким образом, увеличение содержания ФВ зависит от длительности эксперимента, наиболее выраженное увеличение его содержания происходит на 14- и 21-ый день развития АД.

Лечение эхдистеном в течение 14 и 21 дня приводит к снижению ФВ 1,4 и 2,0 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. Лечение

глюкофажем и ретаболилом в течение 14 дней снижает содержание ФВ 1,35 и 1,37 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. Более выраженное снижение содержания ФВ при лечении глюкофажем и ретаболилом установлено на 21 день и оно составило 1,67 и 1,53 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой.

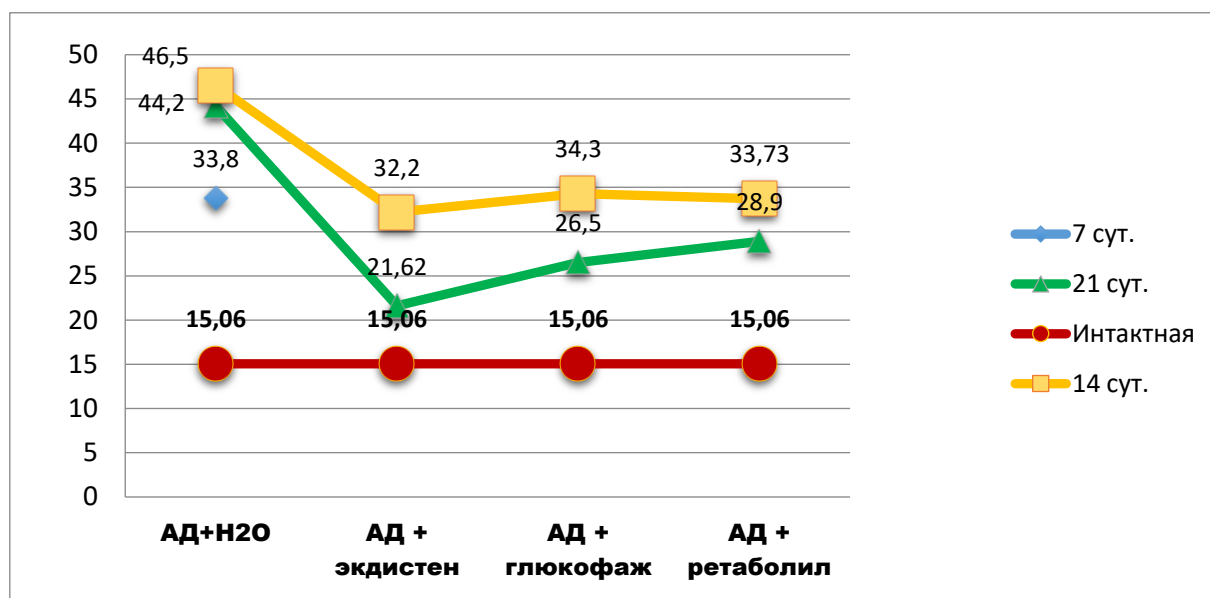


Рис.7. Влияние экдистена и препаратов сравнения на содержание фактора фон Виллебранда при развитии АД

Таким образом, вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что экдистен и препараты сравнения глюкофаж и ретаболил более выраженное снижение содержания ФВ вызывают при лечении в течение 21 дня по сравнению с лечеными в течение 14 дней.

Изменение содержания эндотелина-1 при развитии аллоксанового диабета и его коррекции экдистеном

У больных с СД имеет место дисфункция эндотелия, степень выраженности которой зависит от типа СД, уровня гликемии и патогенетической формы поражения. Это проявляется снижением секреции вазодилататоров (NO) и повышенным синтезом вазоконстрикторов (эндотелина-1), что приводит к нарушению периферической гемодики. Результаты исследования содержания эндотелина-1 представлены в таблице 9 и в рисунке 8.

Влияние экдистена и препаратов сравнения на содержание эндотелина-1
при развитии АД

Интактная	АД+Н ₂ О, n = 7			АД + экдистен, n = 7		АД + глюкофаж, n = 7		АД + ретаболил, n = 7	
	7 сут.	14 сут.	21 сут.	14 сут.	21 сут.	14 сут.	21 сут.	14 сут.	21 сут.
7,26±0,41	13,6± 0,26	16,3± 0,15	18,1± 0,4	11,4±0,33	9,6±0,27	14,5±0,32	12,7±0,27	16,3±0,3	18,1±0,27

Примечание. Во всех случаях $p < 0,05$

Как видно из данных, представленных в таблице 8, содержание эндотелина-1 увеличивается во все сроки развития АД. Если на 7-ой день развития АД его увеличение составило 1,87 раза по сравнению с контрольными животными, то на 14- и 21-ый день его увеличение составило 2,24 и 2,49 раза соответственно по сравнению с контрольными животными.

По мере увеличения срока развития экспериментального АД происходит выраженное увеличение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови.

При лечении экспериментальных животных экдистеном в течение 14- и 21-дня происходит снижение содержания эндотелина-1 на 30,1 и 46,97% соответственно по сравнению с нелечеными животными. Под влиянием глюкофажа также происходит снижение эндотелина-1 в сыворотке крови, но оно менее значимо, чем при лечении экдистеном.

При лечении глюкофажем в течение 14- и 21-дня установлено снижение эндотелина-1 в 5,6 и 26,5% соответственно по сравнению с нелечеными животными. Лечение ретаболилом в течение 14 дней достоверных изменений в содержании эндотелина-1 не вызвало. Только на 21-ый день происходит снижение содержания эндотелина-1 на 29,9% по сравнению с нелечеными животными.

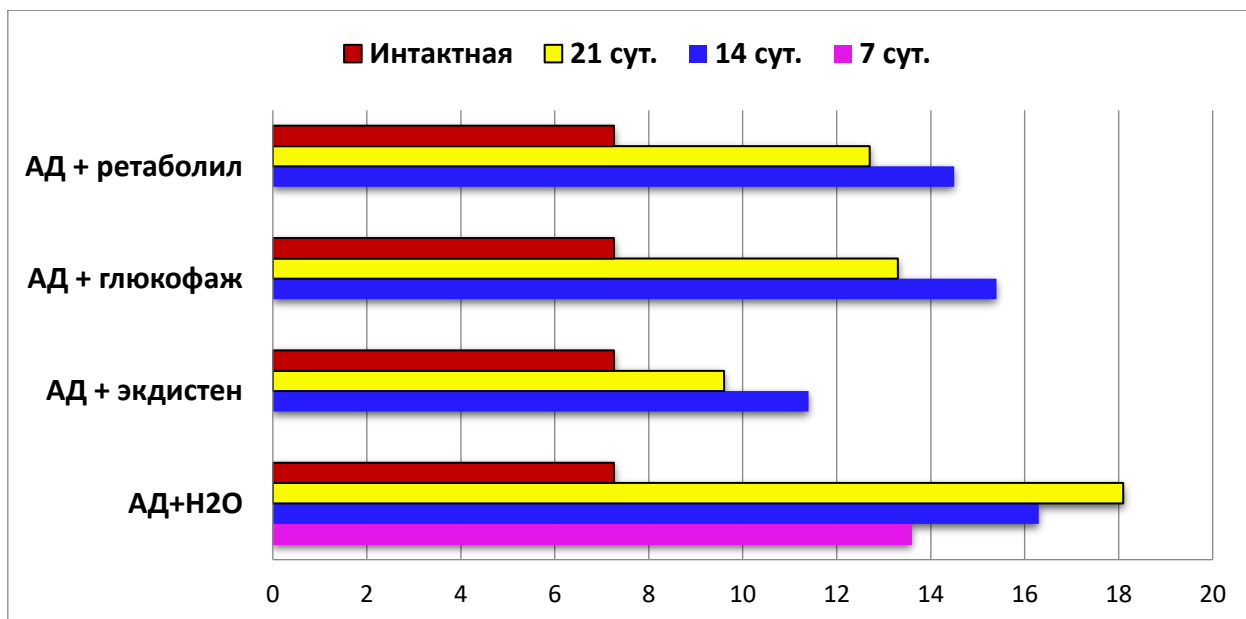


Рис.8. Влияние экдистена и препаратов сравнения на содержание эндотелина-1 при развитии аллаксановом диабете

Таким образом, вышеприведенные данные показывают, что под действием экдистена происходит достоверное снижение содержания эндотелина-1 по сравнению с нелечеными животными и животными, получавшими глюкофаж и ретаболил.

Содержание МДА при лечении АД наиболее выражено снижается при лечении экдистеном и ретаболилом в течение 14 дней по сравнению с данными лечения в течение 7 дней. При АД происходит более выраженное угнетение активности каталазы на 7 день эксперимента. Лечение в течение 14 дней экдистеном вызывает индукцию данного фермента, но более выраженная индукция происходит при лечении глюкофажем по сравнению с экдистеном и ретаболилом. Антиоксидантная активность изученных препаратов располагается следующим образом: глюкофаж – экдистен – ретаболил. Эти данные указывают на необходимость включения антиоксидантов при лечении СД для повышения антиокислительной системы организма.

Установлено, что при развитии АД нарушаются показатели нитроергической системы в крови: повышаются содержание оксида азота и

пероксинитритов и активность iNOS, снижается активность eNOS. При лечении эрдистеном происходит более выраженное снижение содержания оксида азота по сравнению с глюкофажом и ретаболилом. Наиболее эффективное его действие на показатели нитроергической системы установлено при лечении в течение 21 дня. Такое изменение содержания оксида азота происходит за счет изменения активности синтаз, участвующих в их образовании.

Эрдистен и препараты сравнения глюкофаж и ретаболил вызывают более выраженное снижение содержания ФВ при лечении в течение 21 дня по сравнению с леченными в течение 14 дней. Установлено, что под действием эрдистена происходит достоверное снижение содержания эндотелина-1 по сравнению с нелечеными животными и животными, получавшими глюкофаж и ретаболил.

АКТИВНОСТЬ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ И ВЛИЯНИЕ ЭКДИСТЕНА НА ГЕМОСТАЗ В ДИКЕ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА

Являясь ключевыми ферментами метаболизма компонентов соединительной ткани, ММП участвует различных физиологических и патологических процессах, требующих пролиферации и миграции клеток и, следовательно, перестройки внеклеточного матрикса [122; 342с].

Результаты исследования активности ММП-2 и 9 приведены
в таблице 10

Таблица 10

Влияние экдистена и препаратов сравнения на активность ММП-2 и 9
(нг/мл) в сыворотке крови экспериментальных животных с АД

Группы	Активность ММП-2		Активность ММП-9	
	14 день	21 день	14 день	21 день
Интактная, n=6	4,36±0,02	4,36±0,03	4,31±0,001	4,31±0,002
АД+Н ₂ О, n=7	5,97±0,60 ^а	4,88±0,41 ^а	5,99±0,026 ^а	5,17±0,076 ^а
АД+экдистен, n=7	4,80±0,29 ^{а,б}	4,35±0,11 ^{а,б}	4,16±0,005 ^{а,б}	4,59±0,041 ^а
АД+глюкофаж, n=7	5,1±0,21 ^{а,б}	3,91±0,15 ^{а,б}	4,8±0,03 ^{а,б}	4,241±0,026
АД+ретаболил, n=7	5,5±0,18 ^{а,б}	4,60±0,64 ^{а,б}	5,14±0,05 ^а	5,17±0,02 ^а

Примечание: ^а–P<0,05 по отношению к интактной группе, ^б –P<0,05 по отношению к контрольной группе.

Как видно из данных таблицы № 10, активность ММП-2 повышается на 14- и 21-ый день развития АД и составляет 36,9 и 11,9% соответственно по сравнению с интактной группой. Лечение экдистеном в течение 7 и 14 дней снизило активность ММП-2 на 19,6 и 10,9% соответственно по сравнению с нелеченной группой. В то же время глюкофаж и ретаболил в эти же сроки исследования снизили активность ММП-2 по сравнению с группой АД на 14,6; 7,9 и 19,9; 5,8% соответственно.

Исследование активности ММП-9 показало его увеличение на 14- и 21-ый день эксперимента на 38,9 и 19,9% соответственно по сравнению с интактной группой. Коррекция активности ММП-9 экдистеном, глюкофажом и ретаболилом показало наиболее выраженное действие экдистена на активность ММП-9, так как после лечения экдистеном его активность снизилась на 30,6 и 11,2% соответственно по сравнению с нелеченной группой.

Таким образом, при АД происходит достоверное увеличение активности металлопротеиназ, особенно на 14 день его развития. Экдистен по сравнению с препаратами сравнения оказывает более выраженное действие на активность металлопротеиназ.

Исследование содержания в сыворотке крови содержания ТИМП-1 показало его снижение на 7- и 14-ый день развития АД 2,06 и 1,35 раза соответственно по сравнению с интактными животными (таблица 11).

Таблица 11

Влияние экдистена на изменение содержания ТИМП-1 в сыворотке крови в дике развития АД

№	Группа животных	ТИМП (pg/ml)
1	Интактная	1,033±0,027
2	Аллоксановый диабет: 7 день	0,5±0,06
	14 день	0,76±0,106
3	лечение экдистеном: 7 дней	1,1±0,04*
	14 дней	1,18±0,073*
4	лечение глюкофажом: 7 дней	0,63±0,015
	14 дней	0,75±0,011
5	лечение ретаболилом: 7 дней	0,74±0,004
	14 дней	0,89±0,012

Примечание: * - $P > 0,05$ по отношению к интактной группе

Лечение экдистеном в течение 7 и 14 дней способствовало повышению содержания ТИМП-1 2,2 и 1,5 раза по сравнению с нелеченной группой. Глюкофаж и ретаболил увеличили содержание ТИМП-1 на 7- и 14-ый день лечения 1,26; 0,9 и 1,48; 1,17 раза по сравнению с нелеченной группой. Таким образом, экдистен по сравнению с глюкофажом и ретаболилом более выражено повышает содержание ТИМП-1 у крыс с экспериментальным АД (рис. 9).

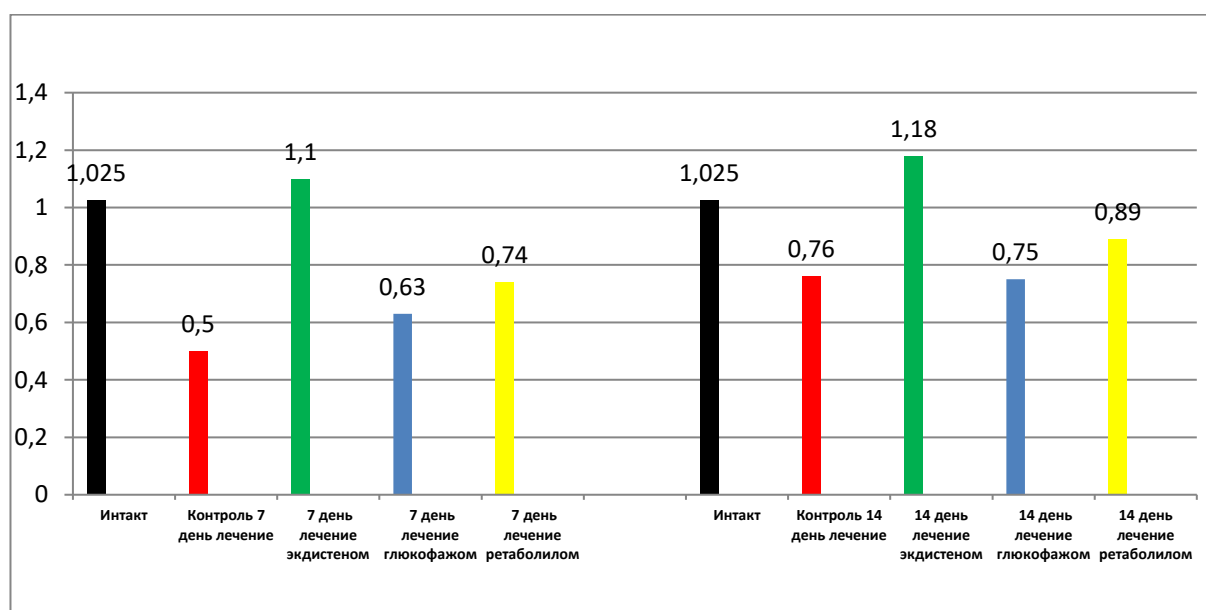


Рис. 9 Влияние экдистена на изменение содержания ТИМП-1 в сыворотке крови в дике развития аллоксанового диабета

Влияние экдистена на гемостаз при развитии аллоксанового диабета

В настоящее время получено значительное количество новых фактов, доказывающих сложный механизм развития диабетических ангиопатий, включающий метаболические, гормональные, гемореологические, аутоиммунные и другие нарушения [99; 51-61 с]. В связи с этим возникает необходимость применения лекарственных препаратов, воздействующих на различные звенья патогенеза сосудистых поражений.

Необходимо отметить, что СД характеризуется разнообразными изменениями в системе гемостаза, что подтверждается огромным количеством работ по этой теме в мировой литературе. При СД страдают

практически все звенья системы гемостаза, что приводит к развитию протромботического состояния и тяжелым сердечно-сосудистым осложнениям.

Фармакологическая коррекция включает помимо сахароснижающей терапии гиполипидемические, дезинтоксикационные препараты, гипокоагулянты, дезагреганты, ангиопротекторы, спазмолитики и др.

Как видно из таблицы 12 в контрольной группе увеличивается значение АЧТВ, т.е. начинается возрастание количества антител к фосфолипидам, которые характеризуют артериальные и венозные тромбозы. Так, на 7,14 и 21 дни развития АД. АЧТВ повышается в 1,13, 1,28 и 1,4 раза соответственно по сравнению с животными интактной группы. Следовательно, можно говорить о антифосфолипидном синдроме с развитием АД.

Таблица 12.

Изменение показателей гемостаза при экспериментальном АД и коррекции экдистеном и препаратами сравнения

Показатели	Интактная	АД+Н ₂ O, n = 7			АД + экдистен, n = 7		АД + глюкофаж, n = 7		АД + ретаболил, n = 7	
		7 день	14 день	21 день	14 день	21 день	14 день	21 день	14 день	21 день
АЧТВ (сек)	30 ±0,36	34,1±0,4	38,5±1,3	42± 0,5	33±0,96	34,8±0,9 5	38,5±1,5	24±1,4	37±1,2	38,4±1,8
ПТИ %	86 ±0,7	119±5,5	129,8± 1,7	128,6±1,1 7	98,6±3,48	90±0,88	100±2,7	97,3±1,9	111±2,3	108,3±1, 53
МНО	2,3± 0,03	2,4± 0,03*	2,55± 0,04	2,56± 0,04	2,3±0,1*	2,4±0,04	2,5±0,13 *	2,56±0,1 *	2,5±0,04 *	2,53±0,0 5*
Тромбиновое время (сек)	26± 0,36	24,5± 0,76*	25,1± 0,3	25,5± 0,42	28,3±0,85	27±0,8	24,2±0,9 *	25±1,02	26,6±2,9 *	27,6±2,2
Фибриноген плазмы г/л	2,4± 0,08	2,5± 0,05*	2,5± 0,04*	2,51±0,04 *	2,1±0,08	1,8±0,06	2,1±0,11	1,96±0,0 5	2,96±0,2	3,2±0,22 *

Примечание: Примечание: Во всех случаях $P < 0,05$ по отношению к контрольной группе

Это подтверждает также повышение ПТИ и МНО (рис 10), связанные с риском тромбозов. Из данных таблицы 12 видно, что значение ПТИ на 7, 14 и 21 сутки развития аллоксанового диабета в 1,38, 1,5 и 1,49 раза больше чем у интактных животных.

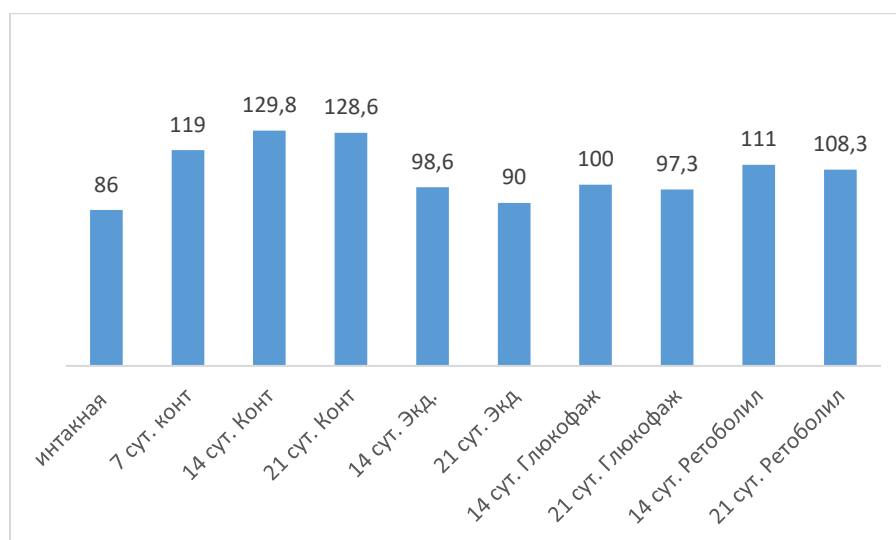


Рис.10. Динамика изменения ПТИ при экспериментальном АД и коррекции экдистеном

Достоверных изменений в содержании МНО на 7 сутки развития АД по сравнению с интактными животными не происходит, но на 14 и 21 сутки установлено его повышение в 1,10 и 1,11 раза соответственно по сравнению с интактными животными.

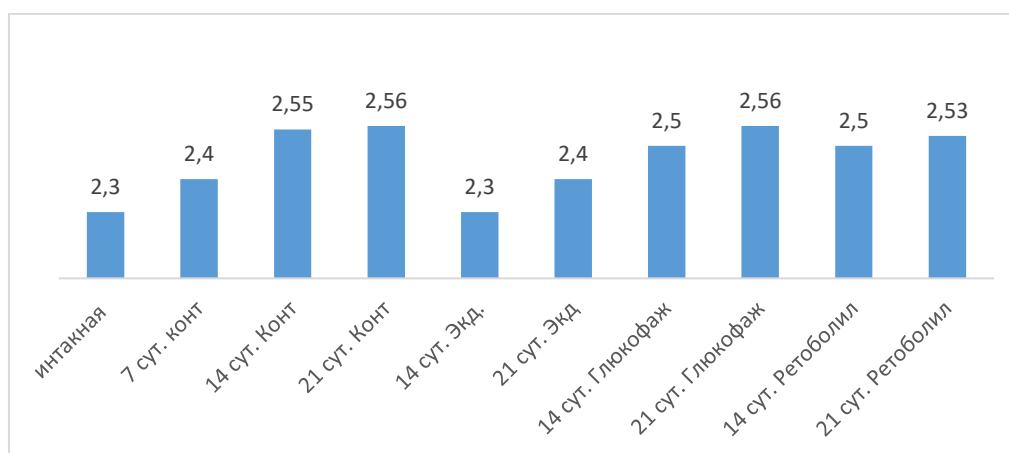


Рис.11. Динамика изменения МНО при экспериментальном АД

Лечение экдистеном в течение 14 и 21 дня достоверно снижает содержание ПТИ по сравнению с животными нелеченной группы на 24,1 и 30,2% соответственно. При лечении глюкофажем установлено снижение ПТИ на 23 и 24,4% соответственно по сравнению с контрольной группой в исследованные сроки. Ретаболил по сравнению с экдистеном и глюкофажем менее выражено снижает содержание ПТИ и в исследованные сроки оно

составило 14,5 и 15,8% соответственно по сравнению с контрольной группой.

Достоверных изменений в содержании МНО при лечении экдистеном, глюкофажем и ретаболилом в течение 14 и 21 дня не обнаружено. При лечении экдистеном на 14 и 21 день установлено удлинение тромбинового времени по сравнению с нелеченной группой на 12,7 и 5,9% соответственно. А при лечении глюкофажем и ретаболилом достоверных изменений тромбинового времени не выявлено.

В контрольной группе тромбиновое время (рис 12.) достоверно укорачивается только на 21 сутки развития аллоксанового диабета по сравнению с интактной группой на 2%.

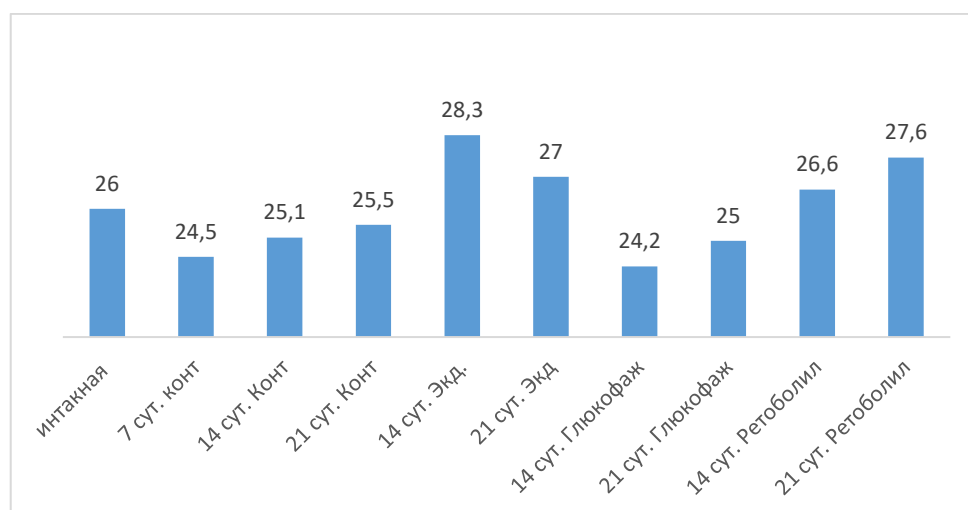


Рис.12.. Динамика изменения тромбинового времени при экспериментальном аллоксановом диабете и коррекции экдистеном

При коррекции экдистеном в течение 14 и 21 дня значение АЧТВ снижается на 14,3 и 24,3% соответственно по сравнению с контрольной группой. В то же время при лечении глюкофажем и ретаболилом значение АЧТВ по сравнению с контрольной группой снизилось на 5,2, 19,1 и 3,9, 8,6% соответственно (Рис. 13).

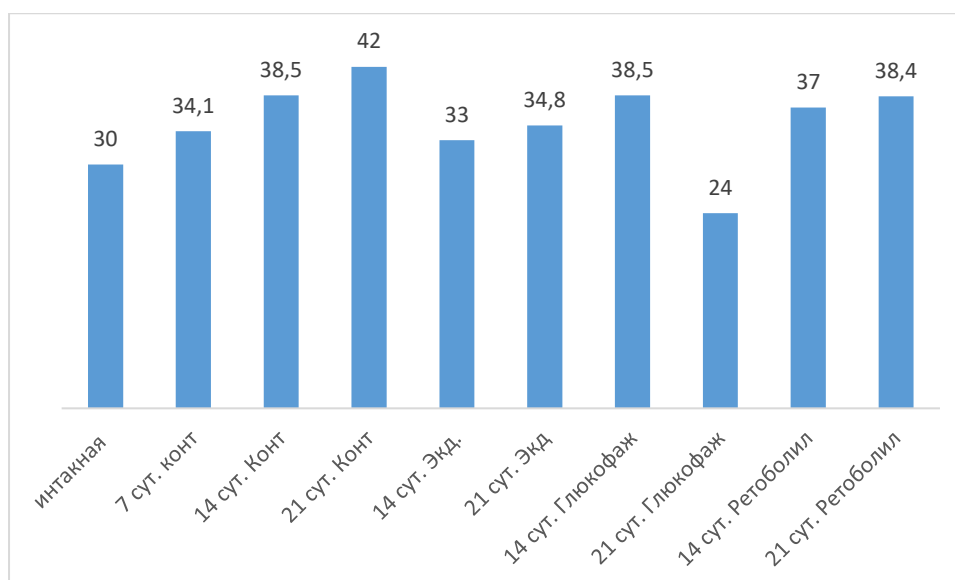


Рис.13 Дика изменения АЧТВпри экспериментальном аллоксановом диабете и коррекции экдишеном

В содержании количества фибриногена (рис. 14) во все сроки развития АД достоверных изменений не выявлено. А это может свидетельствовать о начале воспалительных процессов, что также подтверждает повышение концентрации С – реактивного белка, который на 7, 14 и 21 день развития АД возрастает в 3,7, 3,9 и 4,3 раза соответственно по сравнению с интактной группой.

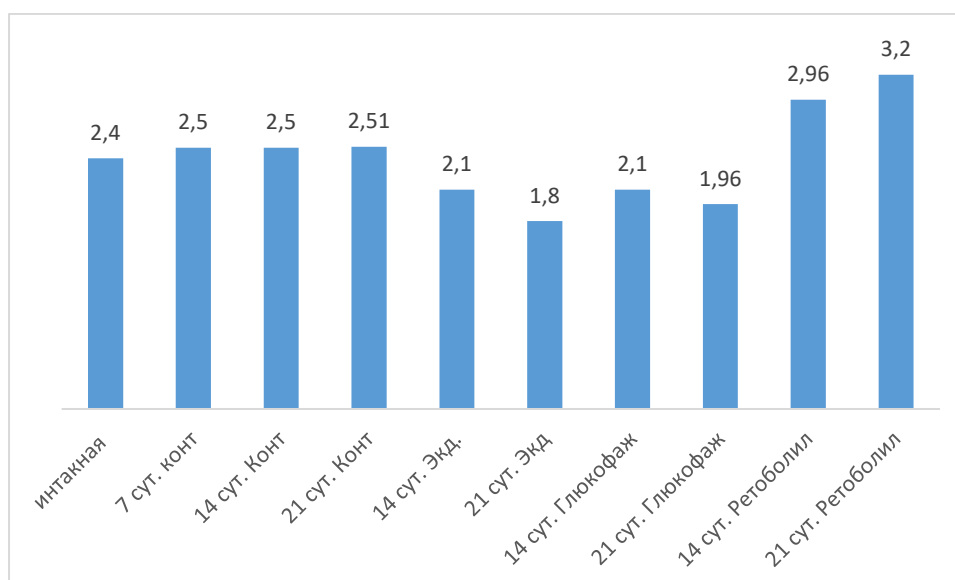


Рис.14. Дика изменения концентрации фибриногенапри

Использованные для коррекции показателей гемостаза препараты особого влияния на содержание фибриногена не оказали. Как видно из таблицы 14 лечение экдишеном особо эффективно, по сравнению

глюкофажем и ретаболилом, при нарушениях в системе гемостаза. При этом наблюдается заметное и достоверное снижение АЧТВ, тромбинового времени, ПТИ, повышение которых является основной причиной сосудисто–тромбоцитарного гемостаза у крыс.

При исследовании показателей гемостаза у крыс отмечалось достоверное повышение всех показателей, кроме фибриногена, у животных контрольной группы по отношению интактной группы.

Таким образом, экдистен помимо ярко выраженного гипогликемического действия обладает способностью нормализовать показатели всех звеньев гемостаза. Используемые в ходе исследований препараты по эффективности можно располагать следующим образом: экдистен – глюкофаж – ретаболил.

При АД происходит достоверное увеличение активности металлопротеиназ, особенно на 14 день его развития. Экдистен по сравнению с препаратами сравнения оказывает более выраженное действие на активность металлопротеиназ. Лечение экдистеном в течение 7 и 14 дней способствовало повышению содержания ТИМП-1 2,2 и 1,5 раза по сравнению с нелеченной группой.

ВЛИЯНИЕ ЭКДИСТЕНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И СОДЕРЖАНИЕ АДИПОНЕКТИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ

При диабете в 2-4 раза повышается риск возникновения сердечно-сосудистых расстройств, которые у лиц с СД 2 типа обуславливают 75% общей заболеваемости и смертности. Диабет ускоряет развитие атеросклероза, который нередко начинается еще до появления клинических признаков и установления гипергликемии. На момент выявления диабета у половины больных уже имеется ишемическая болезнь сердца. Это свидетельствует о важности ранней диагностики и интенсивного лечения гипергликемии и сопутствующих расстройств. Усиливается также образование бляшек и атеросклеротических изменений в коронарных артериях, мозговых и периферических сосудах. У больных диабетом, особенно у женщин, повышается смертность в результате сердечно-сосудистых расстройств. При диабете снижена эффективность таких процедур, как ангиопластика и реваскуляризация коронарных сосудов.

Семилетнее исследование большой популяции в Финляндии показало, что инфаркт миокарда (ИМ) у больных диабетом, ранее не имевших ИМ, встречался так же часто, как у лиц без диабета, перенесших ИМ. Ввиду тесной взаимосвязи между диабетом и ССЗ на эпидемиологическом и патофизиологическом уровнях Национальная программа распространения знаний о холестерине среди взрослых (NCEP AN P-III) определяет диабет как эквивалент риска.

Американская диабетологическая ассоциация (АДА) рекомендует исследование липидного спектра, включающего общий холестерин (ОХС), триглицериды, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, в момент установления диагноза СД 2 типа. При отсутствии нарушений липидного обмена повторное исследование проводится ежегодно. У пациентов, которые остаются в группе низкого риска развития ССЗ, исследование липидного спектра может проводиться 1 раз в 2 года.

Содержание показателей липидного обмена в дике развития экспериментального АД приведены в таблице 13. Как видно из данных, приведенных в таблице 13 содержание общего холестерина при введении аллоксана в течение 7 дней достоверных изменений в его содержании не вызывает. На 14 и 21 сутки введения аллоксана установлено повышение его содержания на 22,5 и 55% соответственно по сравнению с интактной группой.

Таблица 13

Изменение показателей липидного обмена в дике развития экспериментального АД (n = 7)

Показатели	Интактная группа	АД+H ₂ O, n=7			АД+эксдистен, n=7		АД+глюкофаж n=7		АД+ретбол ил, n=7	
		7 сут.	14 сут.	21 сут.	14 сут.	21 сут.	14 сут.	21 сут.	14 сут.	21 сут.
Общий холестерин ммоль/л	4,0±0,27	3,93±0,07	4,75±0,08*	6,2±0,2*	3,8±0,2	4,4±0,18	4,23±0,17	4,2±0,74	6,8±0,54*	6,38±0,4*
Триглицериды ммоль/л	1,22±0,13	0,83±0,14	2,06±0,08*	3,72±0,76*	1,65±0,19	1,77±0,08*	1,51±0,06*	1,75±0,07*	2,52±0,28*	2,65±0,16*
ХС-ЛПВП ммоль/л	1,2±0,08	1,1±0,13	1,0±0,1	0,81±0,07*	2,72±0,15*	3,2±0,32*	1,85±0,04*	1,87±0,02*	1,05±0,08	0,81±0,11*
ХС-ЛПНП ммоль/л	2,43±0,11	3,78±0,14*	4,2±0,2*	4,52±0,33*	2,05±0,05*	2,47±0,18	1,72±0,17*	1,58±0,42*	4,59±0,4*	4,32±0,26*
ХС-ЛПОНП ммоль/л	0,55±0,02	0,67±0,24	0,92±0,04*	1,42±0,2*	0,72±0,08*	0,8±0,04*	0,69±0,02*	0,8±0,04*	1,12±0,14*	1,17±0,09*
коэф. Атерогенности ХС/ЛПВП	2,35±0,22	2,57±0,22	3,75±0,12*	6,65±0,1*	0,40±0,05*	0,37±0,01*	1,28±0,06	1,25±0,23*	5,5±0,67*	6,9±0,64*

Примечание. * - P<0,05 по сравнению с интактными животными

Установлено повышение содержания триглицеридов (рис.15) на 14 и 21 сутки развития экспериментального АД в 1,6 и 3,0 раза по сравнению с интактными животными. Основной причиной гипертриглицеридемии при СД 2 типа является низкая чувствительность висцеральной жировой ткани к

антилиполитическому действию инсулина, что ведет к повышенному липолизу, поступлению большого количества свободных жирных кислот в порталный кровоток и, в сочетании с гиперинсулинемией, повышению синтеза триглицеридов и ЛПОНП печенью.

Кроме этого, у больных СД 2 типа при гипергликемии снижена активность эндотелиальной липопротеинлипазы, ответственной за катаболизм триглицеридов и ЛПОНП (рис.16), что усугубляет данное нарушение. Таким образом, при развитии АД наиболее выраженное повышение триглицеридов происходит на 21 сутки его развития.

Исследование содержания холестерина липопротеидов показало, что более выраженное повышение ХС-ЛПОНП наблюдается на 14 и 21 сутки развития АД и оно составило 1,7 и 2,6 раза по сравнению с интактной группой. ХС-ЛПНП на 7-,14- и 21-сутки развития АД повышается на 42,8, 71,1 и 84,5% по сравнению с интактной группой. При изучении липопротеидов важное место уделяется ЛПВП. В связи с этим мы исследовали содержание ХС-ЛПВП у экспериментальных животных. Результаты исследования показали невыраженное повышение его содержания по сравнению с интактными животными. Установлено повышение его содержания на 34,1 и 41,6% соответственно по сравнению с интактной группой.

На основании полученных данных по определению холестерина в липопротеидах вычислили холестериновый коэффициент атерогенности. Данный коэффициент повышается в 1,6 и 2,8 раза на 14 – и 21 – день развития экспериментального АД по сравнению с интактной группой.

Таким образом, приведенные выше данные указывают на изменения показателей липидного обмена у животных с АД, степень развития которых зависит от срока эксперимента.

Влияние экдистена и препаратов сравнение на показатели липидного обмена при экспериментальном аллоксановом диабете

Исследование содержания холестерина липопротеидов показало, что более выраженное повышение ХС-ЛПОНП наблюдается на 14- и 21-ый день развития АД и оно составило 1,7 и 2,6 раза по сравнению с интактной группой. ХС-ЛПНП на 7-, 14- и 21-ый день развития АД повышается на 42,8, 71,1 и 84,5% по сравнению с интактной группой. При изучении липопротеидов важное место уделяется ЛПВП. Результаты исследования ХС-ЛПВП у экспериментальных животных показали невыраженное повышение его содержания по сравнению с интактными животными. Установлено повышение его содержания на 34,1 и 41,6% соответственно по сравнению с интактной группой.

На основании полученных данных по определению холестерина в липопротеидах вычислили холестериновый коэффициент атерогенности. Данный коэффициент снижается во все сроки развития экспериментального АД в 2,1; 1,9 и 1,4 раза по сравнению с интактной группой. Таким образом, приведенные выше данные указывают на изменение показателей липидного обмена у животных с АД, степень развития указанных изменений зависит от срока эксперимента.

При введении экдистена в течение 7 и 14 дней содержание общего холестерина снижается на 22,5 и 28,5% соответственно по сравнению с животными которым не вводили экдистена, т.е. наиболее выраженное снижение содержания общего холестерина происходит при лечении экдистеном в течение 14 дней. Лечение глюкофажем в течение 7 и 14 дней привело снижению содержания общего холестерина на 13,4 и 32,8% соответственно по сравнению с животными, которым глюкофаж не вводили. Лечение ретаболилом если в течение 7 дней привело к повышению содержания общего холестерина на 37,9% по сравнению с нелеченной

группой, то в течение 14 дней не вызвало достоверных изменений в его содержании (рис. 15).

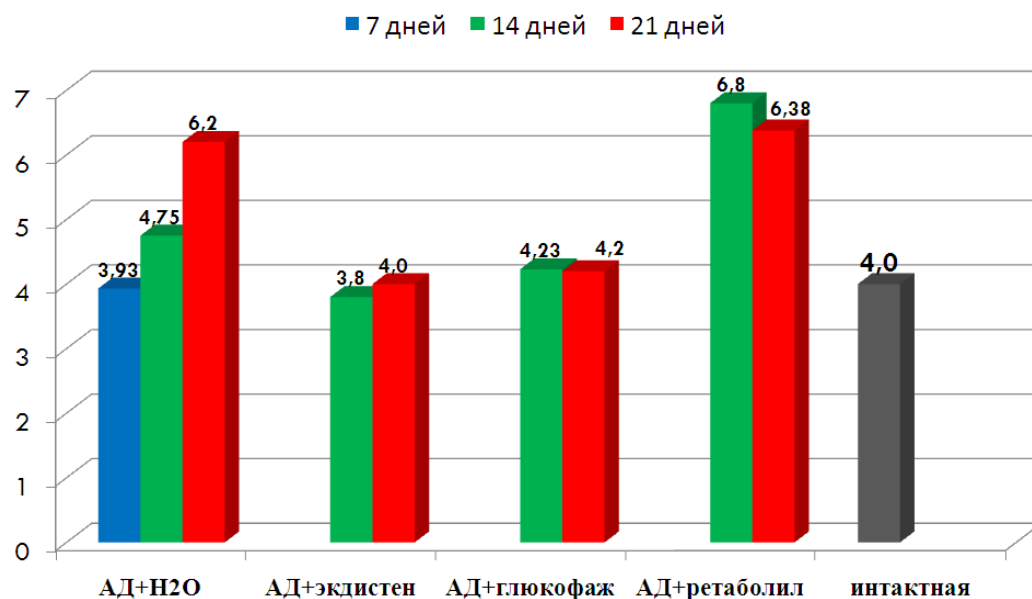


Рис.15. Изменение содержания общего холестерина в дике развития экспериментального аллоксанового диабета (ммоль/л)

Таким образом, экдистен при лечении животных с АД приводит к снижению содержания общего холестерина более выражено, чем глюкофаж, а ретаболил не оказывает корригирующего действия.

Установлено повышение содержания триглицеридов на 14- и 21-ый день развития экспериментального АД в 1,6 и 3,0 раза по сравнению с интактными животными. Лечение экдистеном в течение 7 дней по сравнению с нелеченной группой достоверных изменений в содержании триглицеридов не вызывает. Лечение экдистеном в течение 14 дней снижает содержание триглицеридов в 2,1 раза по сравнению с нелеченной группой. Препарат сравнения глюкофаж при лечении в течение 7 и 14 дней снижает содержание триглицеридов на 1,4 и 2,1 раза по сравнению с нелеченной группой (таблица 15). Лечение ретаболилом только в течение 14 дней снижает содержание триглицеридов 1,4 раза по сравнению с нелеченной группой.

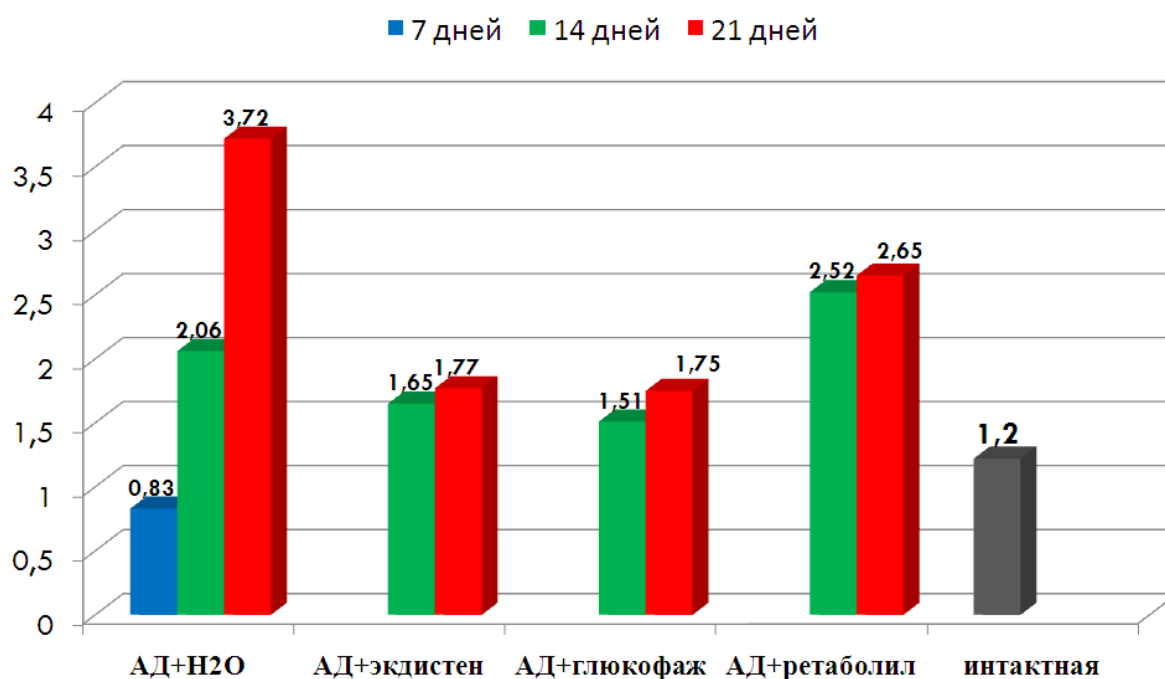


Рис. 16. Изменение содержания триглицеридов в дике развития экспериментального аллоксанового диабета (ммоль/л)

Основной причиной гипертриглицеридемии при СД 2 типа является низкая чувствительность висцеральной жировой ткани к антилипидическому действию инсулина, что ведет к повышенному липолизу, поступлению большого количества свободных жирных кислот в портальный кровоток и, в сочетании с гиперинсулинемией, повышению синтеза триглицеридов и ЛПОНП печенью. Кроме этого, у больных СД 2 типа при гипергликемии снижена активность эндотелиальной липопротеинлипазы, ответственной за катаболизм триглицеридов и ЛПОНП, что усугубляет данное нарушение.

Таким образом, при АД наиболее выраженное повышение триглицеридов происходит на 21-ый день его развития. Лечение экдистеном в течение 14 дней, по сравнению с глюкофажем и ретаболилом, вызывает более выраженное снижение триглицеридов по сравнению с нелеченной группой.

Лечение экдистеном и глюкофажем в течение 14 дней более выражено снижает содержание ХС-ЛПОНП (1,7 раза) по сравнению с интактной группой. Ретаболил достоверных изменений в содержании ХС-ЛПОНП при лечении в течение 7 и 14 дней не вызывает (рис 17).

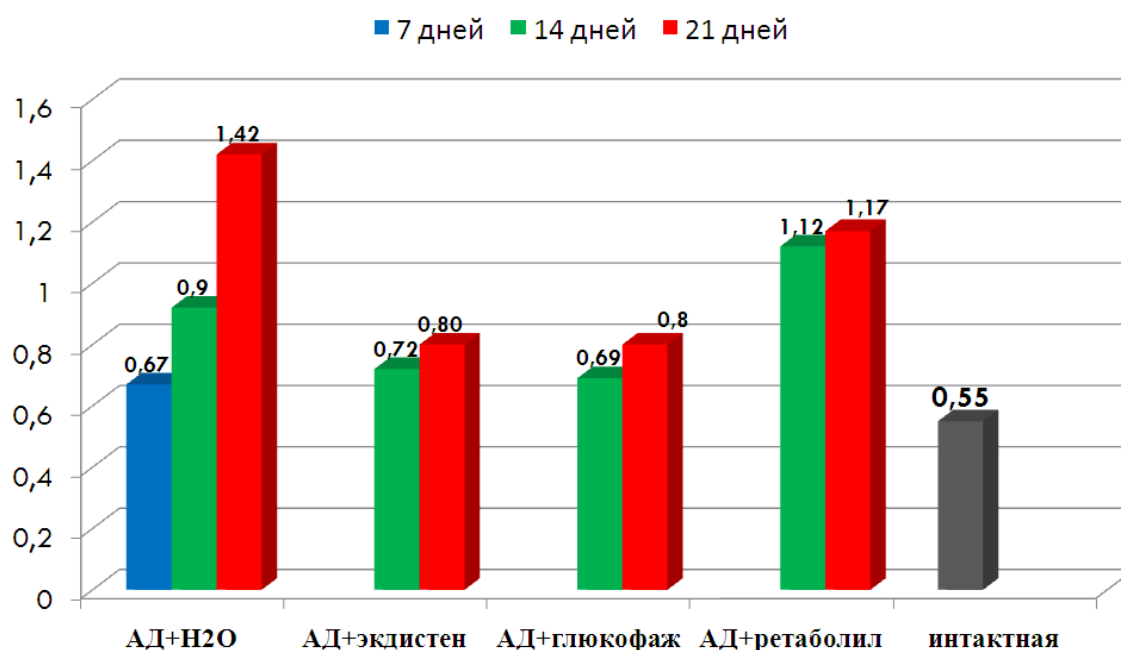


Рис.17 Изменение ХС-ЛПОНП в дике развития экспериментального аллоксанового диабета (ммоль/л)

Исследованиями установлено повышение содержания триглицеридов на 14- и 21-ый день развития экспериментального АД в 1,6 и 3,0 раза по сравнению с интактными животными. Основной причиной гипертриглицеридемии при СД 2 типа является низкая чувствительность висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина, что ведет к повышенному липолизу, поступлению большого количества свободных жирных кислот в портальный кровоток и, в сочетании с гиперинсулинемией, повышению синтеза триглицеридов и ЛПОНП печенью. Кроме этого, у больных СД 2 типа при гипергликемии снижена активность эндотелиальной липопротеинлипазы, ответственной за катаболизм триглицеридов и ЛПОНП, что усугубляет данное нарушение.

Таким образом, при развитии АД наиболее выраженное повышение триглицеридов происходит на 21 день его развития.

ХС-ЛПНП на 7-,14- и 21-ый день развития аллоксанового диабета повышается на 42,8, 71,1 и 84,5% по сравнению с интактной группой. Лечение экдистеном и глюкофажем в течение 7 и 14 дней снижает содержание ХС-ЛПНП 2,0 и 1,8; 2,4 и 2,9 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. В то же время лечение ретаболилом достоверных изменений его содержания не вызывает (рис. 18).

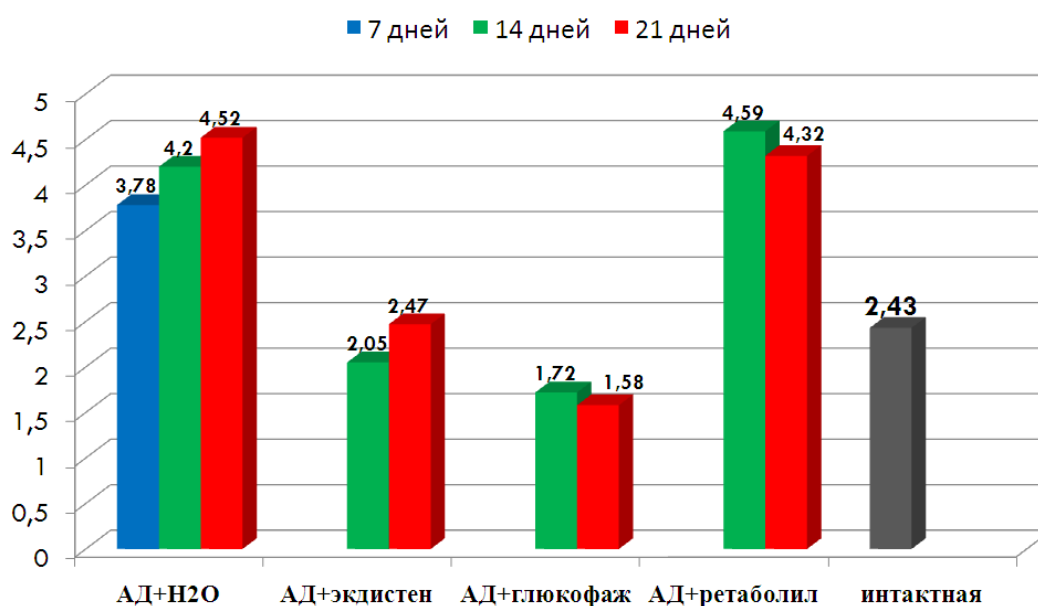


Рис. 18. Изменение содержания ХС-ЛПНП в дике развития экспериментального аллоксанового диабета (ммоль/л)

При изучении липопротеидов важное место уделяется ЛПВП. В связи с этим исследованы ХС-ЛПВП у экспериментальных животных. Результаты исследования показали невыраженное повышение его содержания по сравнению с интактными животными. Установлено повышение его содержания на 34,1 и 41,6% соответственно по сравнению с интактной группой. Лечение глюкофажем во все сроки исследования достоверного повышения содержания ХС-ЛПВП не вызывает. В то же время лечение ретаболилом в течение 7 и 14 дней снижает содержание ХС-ЛПВП на 50,4 и

107,3% по сравнению с нелеченной группой. Эти данные указывают на разнонаправленное действие использованных препаратов на содержание ХС-ЛПВП (рис. 19).

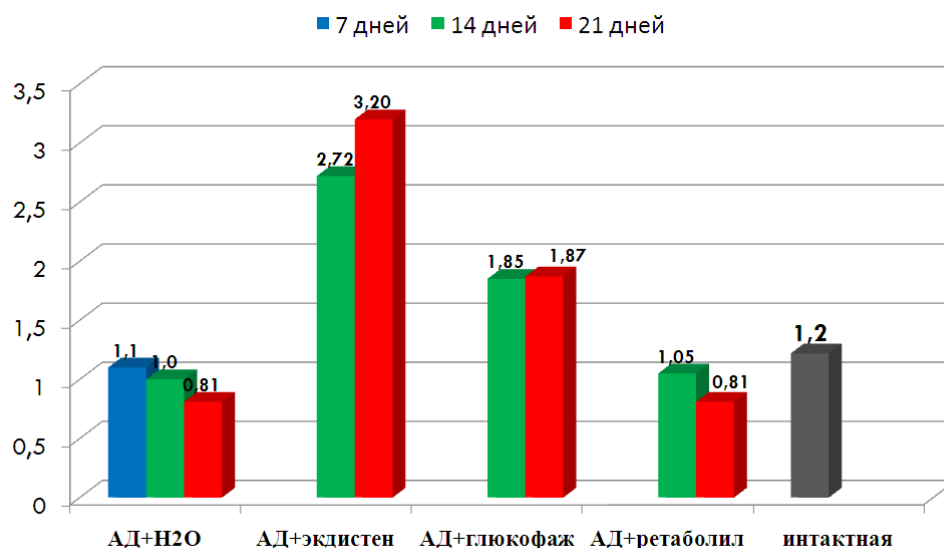


Рис.19 Изменение содержания ХС-ЛПВП в дике развития экспериментального аллоксанового диабета (ммоль/л)

На основании полученных данных по определению холестерина в липопротеидах вычислен холестериновый коэффициент атерогенности. Данный коэффициент снижается во все сроки развития экспериментального АД в 2,1; 1,9 и 1,4 раза по сравнению с интактной группой. Экдистен снижает коэффициент атерогенности на 7 и 14 день лечения в 9,3 и 17,9 раза по сравнению с нелеченной группой. Менее выраженное снижение данного коэффициента установлено при лечении глюкофажем, лечение в течение 7 и 14 дней данный коэффициент снизился 2,9 и 5,32 раза по сравнению с нелеченной группой (рис 20).

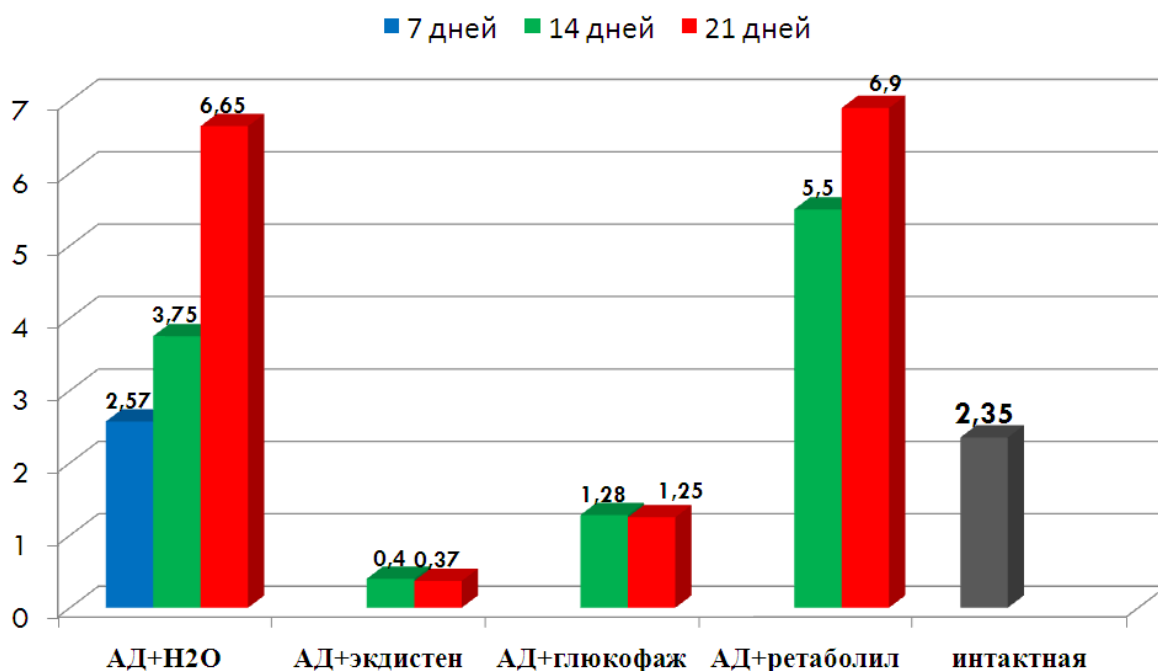


Рис.20. Изменение холестеринового коэффициента атерогенности в дике развития экспериментального АД (ХС/ЛПВП)

Влияние экдистена и препаратов сравнения на содержание адипонектина при аллоксановом диабете

В регуляции биологического действия инсулина и состояния энергетического гомеостаза в организме большое значение отводится адипонектину. Содержание адипонектина в плазме крови практически здоровых лиц имеет положительную корреляцию с чувствительностью к инсулину и отрицательную корреляцию с концентрацией инсулина в сыворотке крови натощак.

Как видно из данных, приведенных в таблице 14, содержание адипонектина после введения аллоксана во все сроки исследования достоверно снижается по сравнению с интактной группой. На 7- и 21-ый день развития АД его снижение составило 4,3 и 5,7 раза соответственно по сравнению с интактной группой. Наиболее выраженное снижение содержания адипонектина приходится на 14-ый день развития АД, в этот срок содержание адипонектина снижено в 17,1 раза по сравнению с интактной группой.

Таким образом, АД характеризуется снижением содержания адипонектина во все сроки его развития, наиболее выраженное снижение его содержания установлено на 14 сутки.

Результаты по исследованию действия экдистена и препаратов сравнения на содержание адипонектина при развитии АД приведены в таблице № 14 и в рисунке 19.

Таблица 14

Влияние экдистена и препаратов сравнения на содержание адипонектина при развитии АД

Интак ная	АД+Н ₂ О, n = 7			АД + экдистен, n = 7		АД + глюкофаж, n = 7		АД + ретаболил, n = 7	
	7 сут.	14 сут.	21 сут.	14 сут.	21 сут.	14 сут.	21 сут.	14 сут.	21 сут.
1,71±0, ,13	0,4±0, 05	0,1±0,0 45	0,3±0, 03	1,4±0, 06*	1,68±0, 02	1,25±0, 23*	1,41± 0,74	0,53±0, 048	0,65±0, 047

Примечание: Во всех случаях $P < 0.5$ по отношению к интактной и нелеченной группе

Как видно из данных таблицы 14 введение экдистена в течение 7 и 14 дней увеличивает содержание адипонектина в 14 и 5,6 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. Лечение глюкофажем в течение 7 и 14 дней также привело к увеличению содержания адипонектина в 12,5 и 4,7 раз соответственно по сравнению с животными, которым глюкофаж не вводили.

Лечение ретаболилом, по сравнению с экдистеном и глюкофажем, вызывает менее выраженное повышение адипонектина. При лечении ретаболилом в течение 7 и 14 суток содержание 5,3 и 2,16 повышается по сравнению с нелеченной группой.

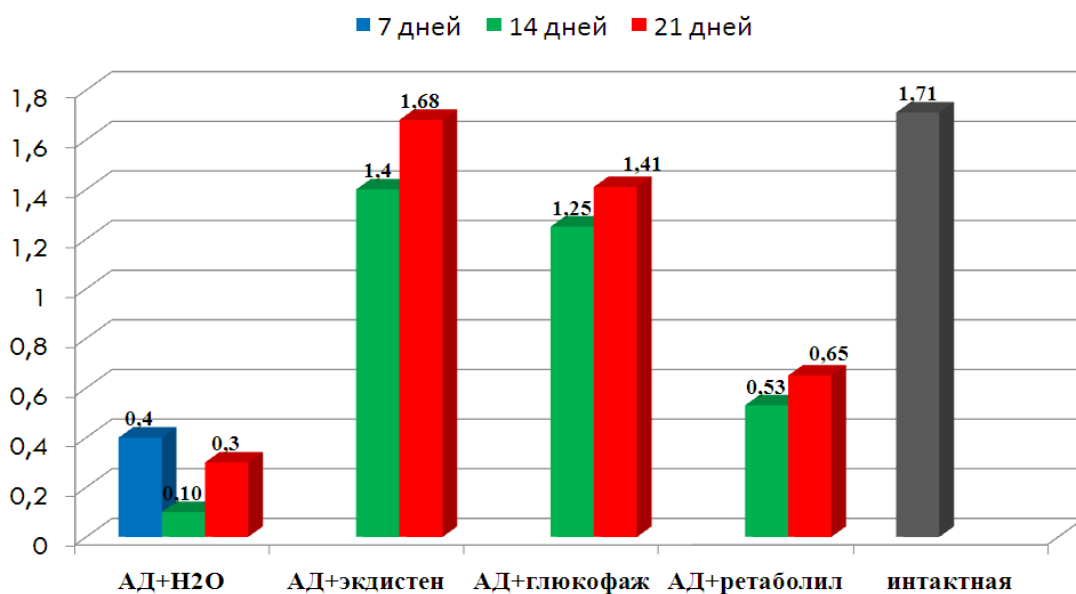


Рис.21. Влияние экдистена и препаратов сравнения на содержание адипонектина при развитии аллоксанового диабета

Таким образом, экдистен при лечении животных с аллоксановым диабетом в течение 14 дней приводит к нормализации содержания адипонектина, чем глюкофаж, а ретаболил оказывает менее выраженное корригирующее действие.

Согласно литературным данным улучшение компенсации углеводного обмена у больных на фоне приема метформина происходит не только в связи с прямым влиянием на улучшение поглощения глюкозы периферическими тканями, но и за счет уменьшения секреции некоторых гормонов жировой ткани. Повышение уровня секреции адипонектина является очень важным положительным эффектом приема метформина, что еще раз показывает позитивное влияние метформина на снижение инсулинорезистентности и улучшение липидного метаболизма. В связи с вышеизложенным экдистен и глюкофаж можно рекомендовать при лечении СД.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Морфологические изменения в органах мишенях при аллоксановом диабете.

При гистологическом исследовании органов в группе интактных животных (ИТ/16) строение их соответствовало литературным данным. Сердце: эпикард тонкий, мышечные волокна тонкие, несколько извиты, распределение сосудов равномерное, эндокард тонкий.

Селезенка: капсула тонкая, трабекулы нежные, белая пульпа – фолликулы множественные, с небольшим центром размножения; красная пульпа не выражена.

Почки: капсула тонкая, клубочки многоклеточные, капсула Шумлянско-Боумана тонкая. Строма нежная, каналы. В поджелудочной железе островки Лангерганса окружены тонкой капсулой, многоклеточны. Клетки с эозинофильной цитоплазмой, ядро их овальной формы с единичными ядрышками. Экзокринная часть расположена компактно (рис. 22).

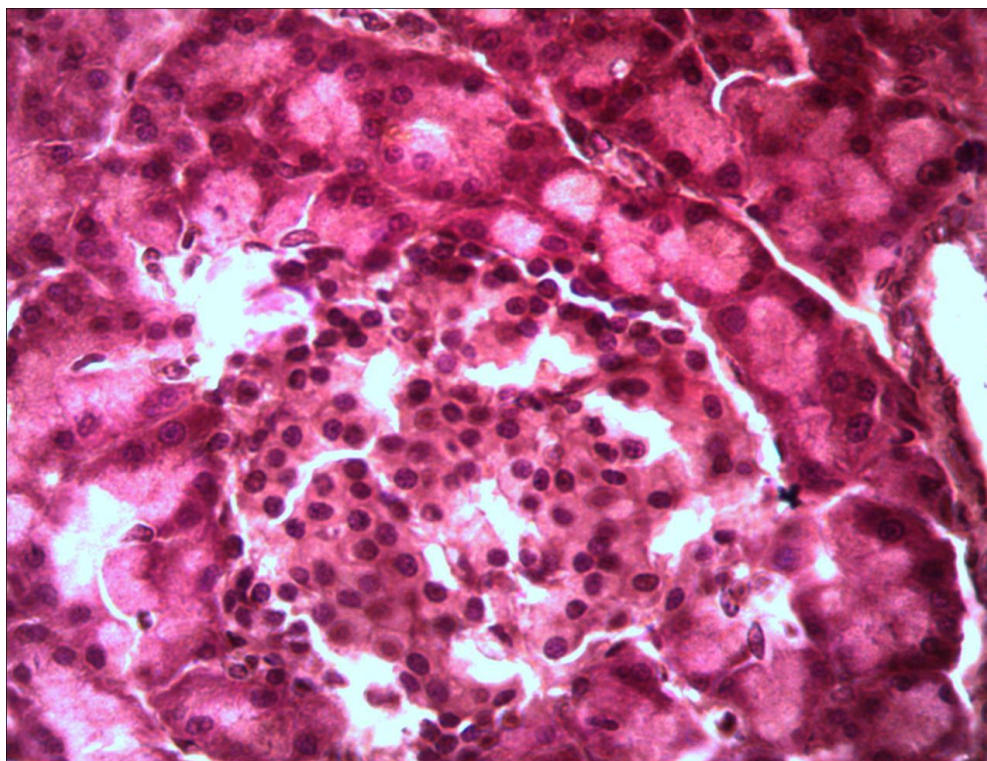


Рис.22. Поджелудочная железа: островок Лангенгарса рыхлого строения. Экзокринные железы расположены компактно, отдельные с гиперсекрецией. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 40x10.

В контрольной группе животных на 7-е сутки исследования в печени наблюдается расширение центральной вены и межбалочного пространства с мелко-капельной вакуольной дистрофией гепатоцитов, умеренная пролиферация Купферовских клеток (рис. 23).

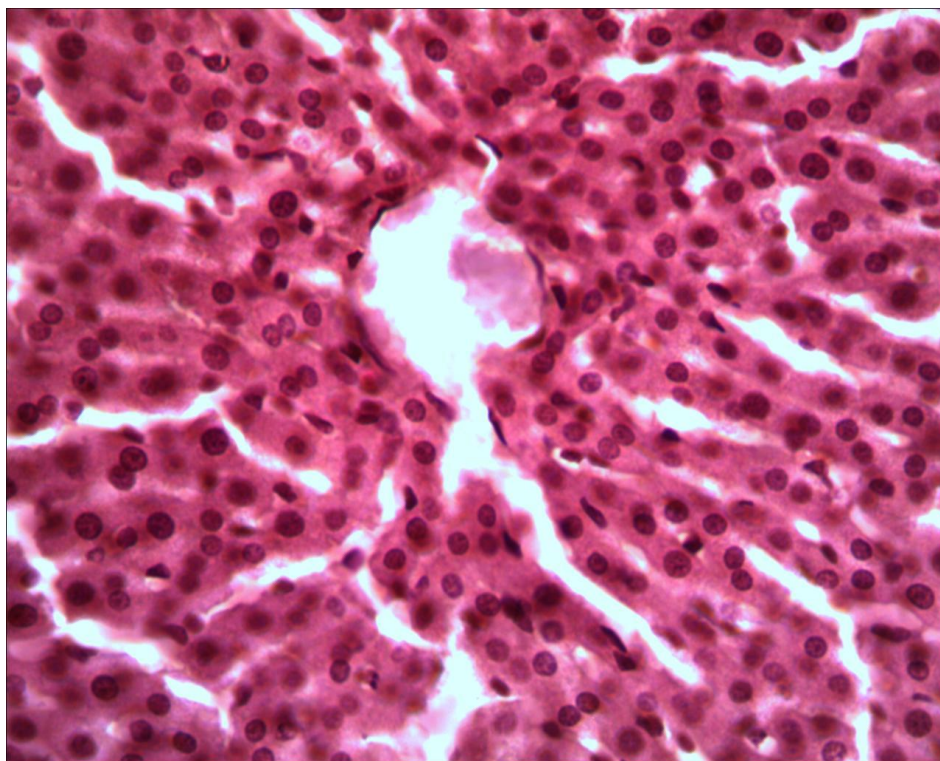


Рис 23. Печень: расширение центральной вены и межбалочного пространства. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 40x10.

В почках просвет канальцев расширен, эпителий их набухший, местами с десквамацией отдельных клеток с обнажением базальной мембраны (рис. 24).

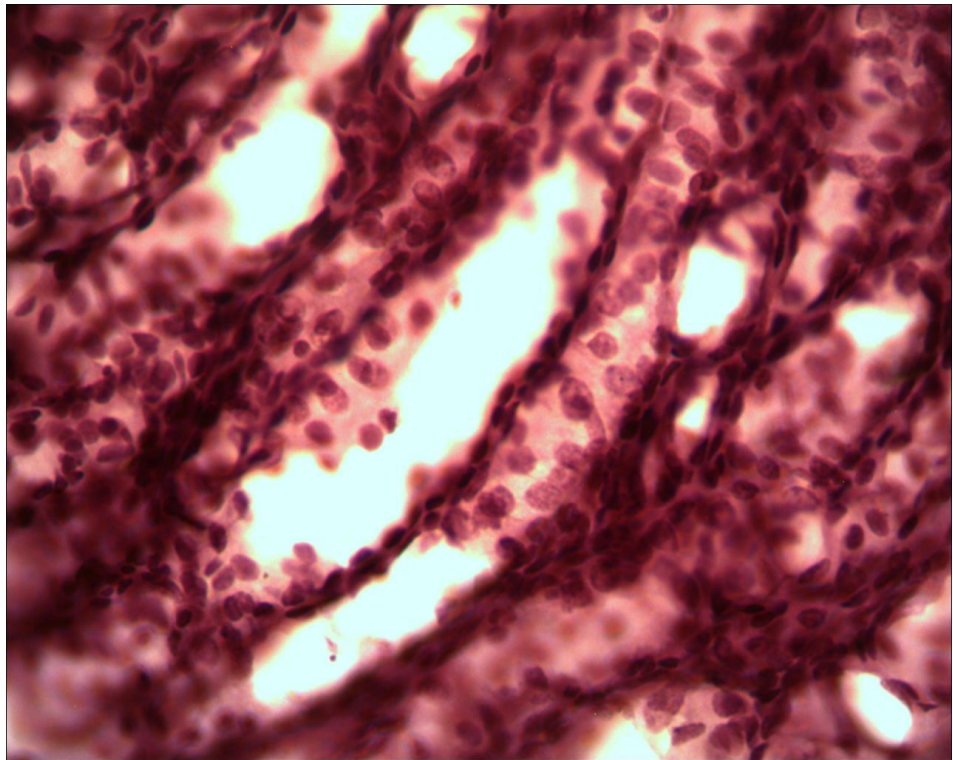


Рис.24. Почки: расширение просвета отдельных прямых канальцев со сдушиванием эпителия. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 40x10.

В селезенке наблюдалось полнокровие красной пульпы, атрофия отдельных лимфоидных фолликулов (рис. 25.). Лимфоидные фолликулы бедны клетками, без реактивных центров.

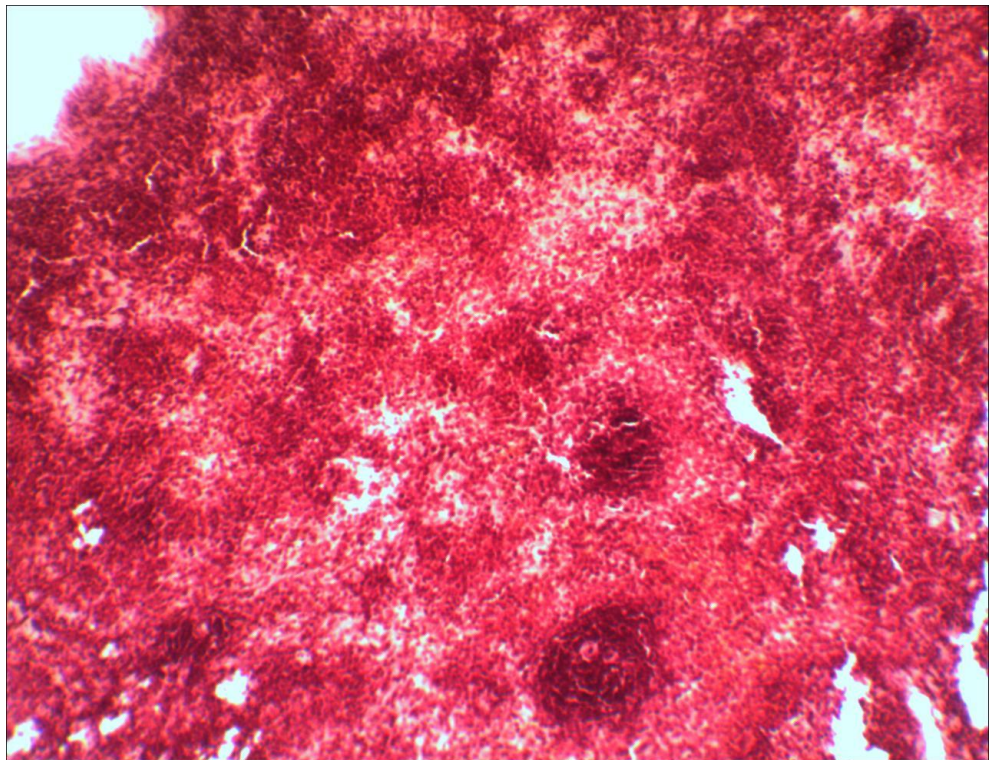


Рис. 25. Селезенка: полнокровие красной пульпы, атрофия отдельных лимфоидных фолликул. Окраска гематоксилин и эозин. Увел.10x10.

В сердце наблюдалось полнокровие сосудов, мелко-капельная вакуольная дистрофия кардиомиоцитов (рис.26).

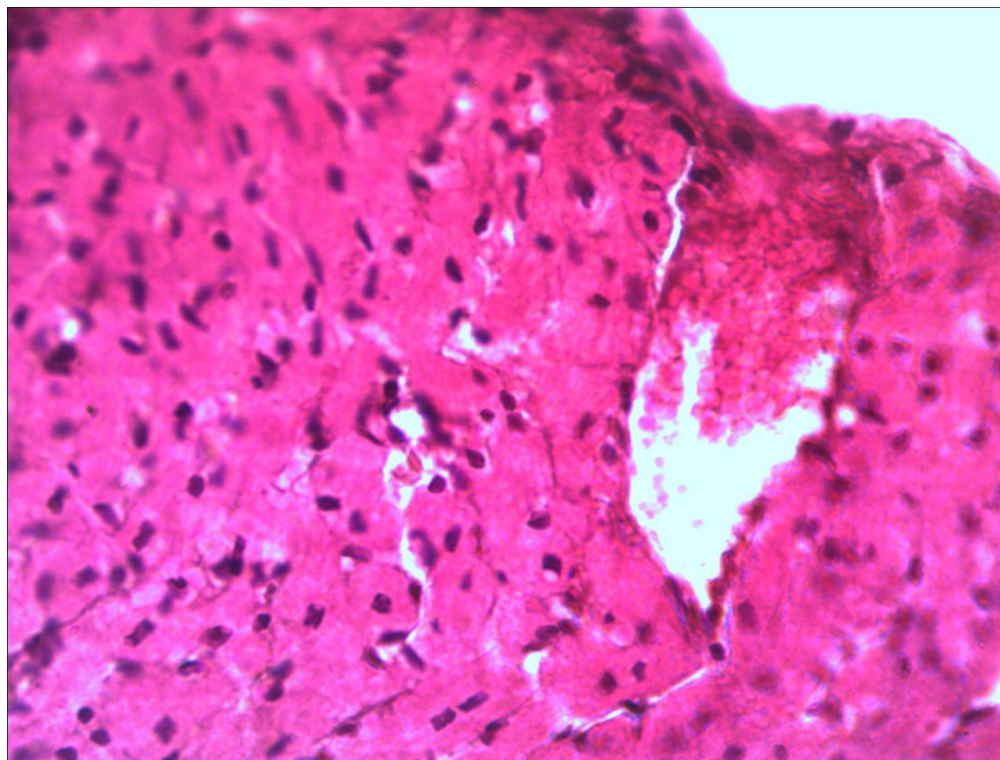


Рис.26. Сердце: в субэпикардальной зоне полнокровный сосуд, мелкокапельная вакуольная дистрофия кардиомиоцитов. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 40x10.

При лечении аллоксанового диабета ретаболилом в дозе 5на 7 день эксперимента в легких альвеолы вздуты, межальвеолярные перегородки истончены, бронхи расширены (рис. 27).

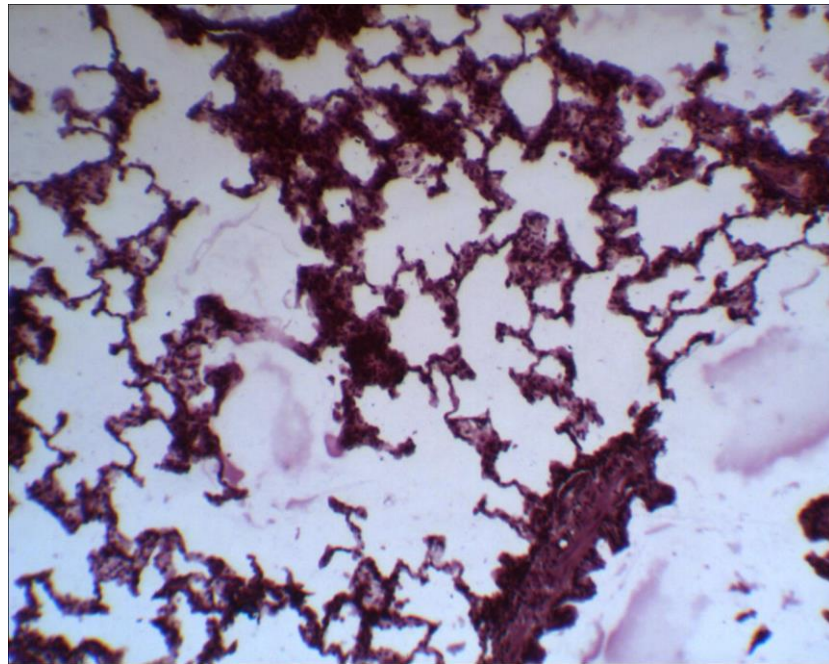


Рис. 27. Легкие: большая часть альвеол и просвет бронхов расширены, альвеолярные перегородки истончены, местами разорваны. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 10x10.

В головном мозге резко выраженный отек и набухание ткани (рис. 28).

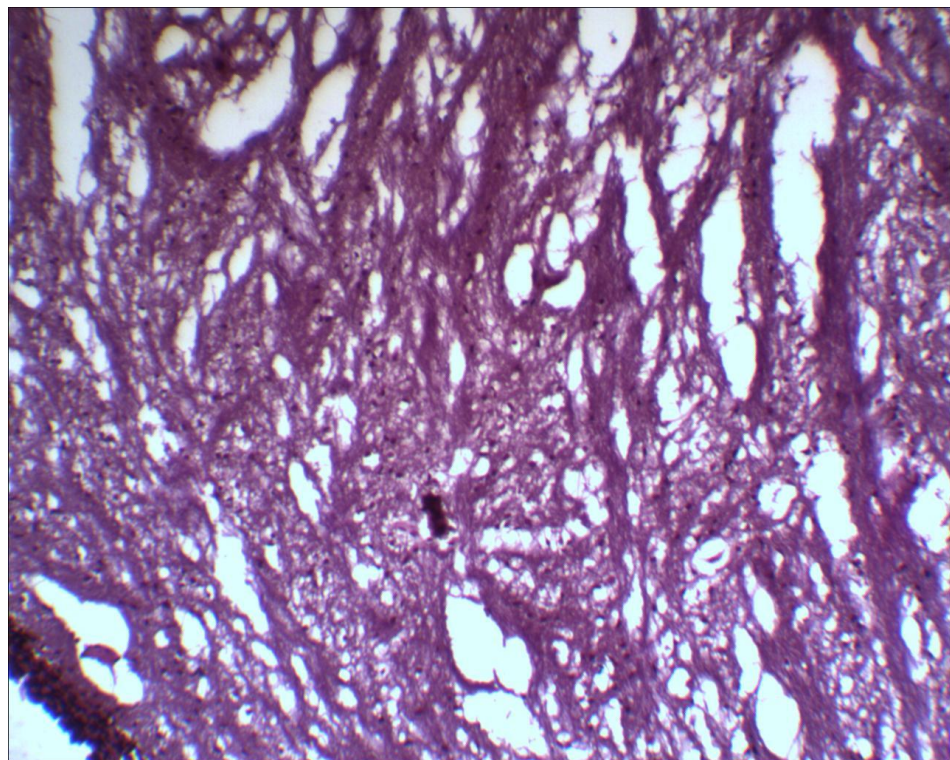


Рис. 28 Головной мозг: Резкое набухание и отек ткани. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 10x10.

Наиболее выраженные изменения выявлены в печени и сердце. В печени межбалочное пространство было неравномерно расширено, с вакуольной дистрофией гепатоцитов, местами с гибелью отдельных клеток (рис. 29). Ядра отдельных клеток были увеличены, гиперхромны. Встречались двуядерные гепатоциты.

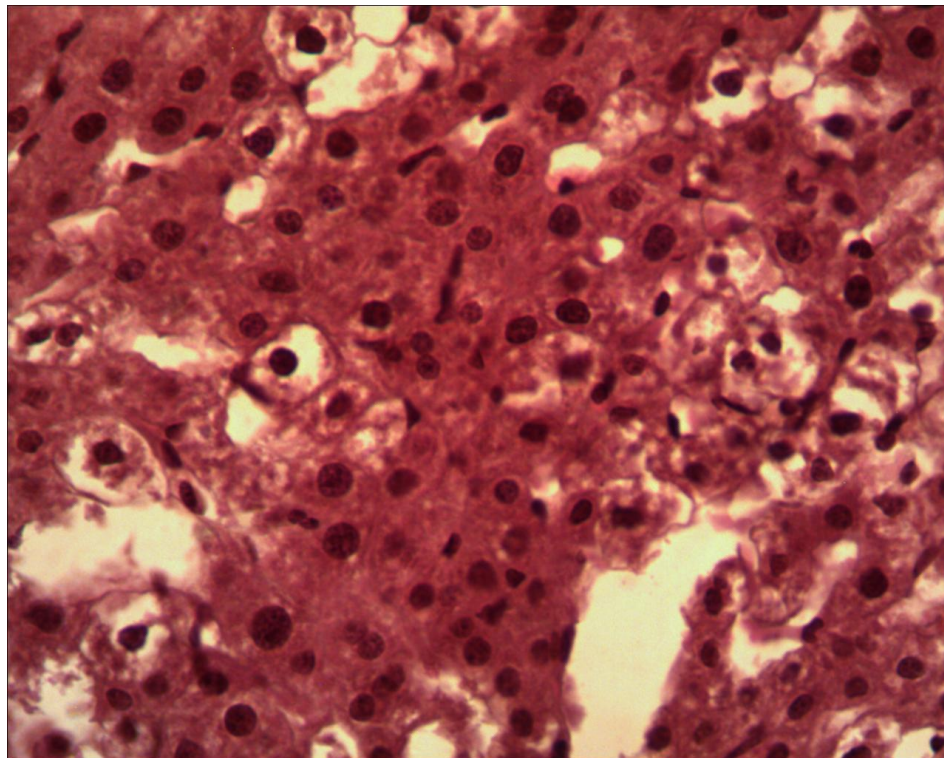


Рис.29. Печень: неравномерное расширение межбалочного пространства, с вакуольной дистрофией гепатоцитов. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 40x10.

В сердце сосуды резко расширены, кардиомиоциты с выраженным набуханием (рис. 30).

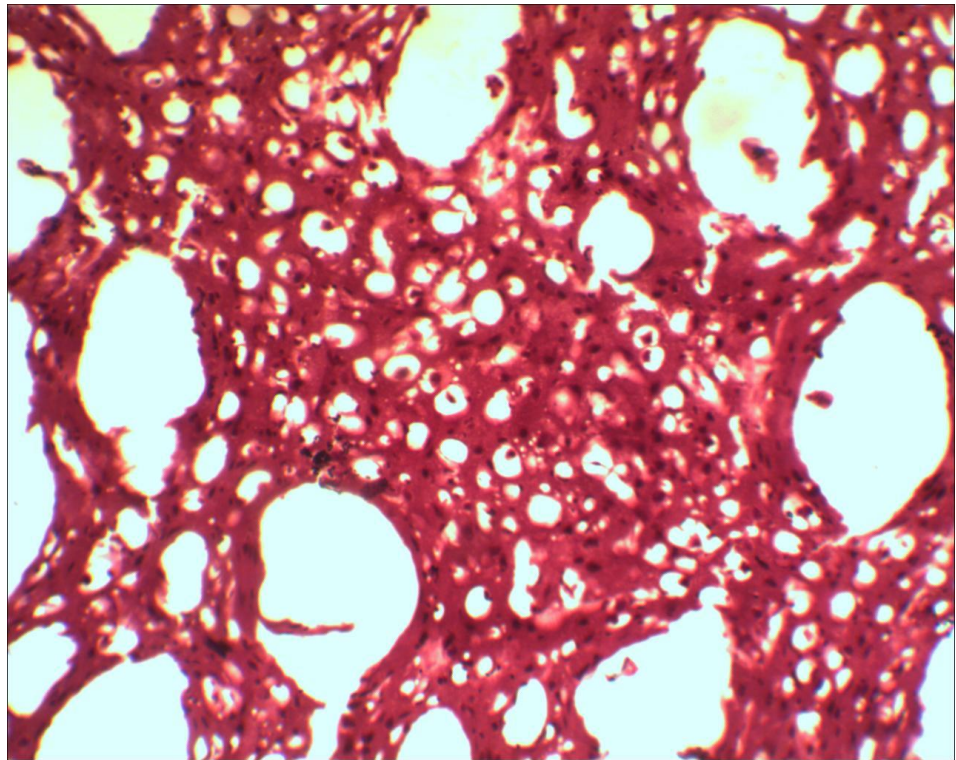


Рис.30 Сердце: резкое расширение сосудов и выраженное набухание кардиомиоцитов. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 40x10.

Изменения в почках выразалось в десквамации эпителия прямых канальцев. Клубочки были компактными, многоклеточными. Капсула Шумлянско-Боумена тонкая (рис.31).

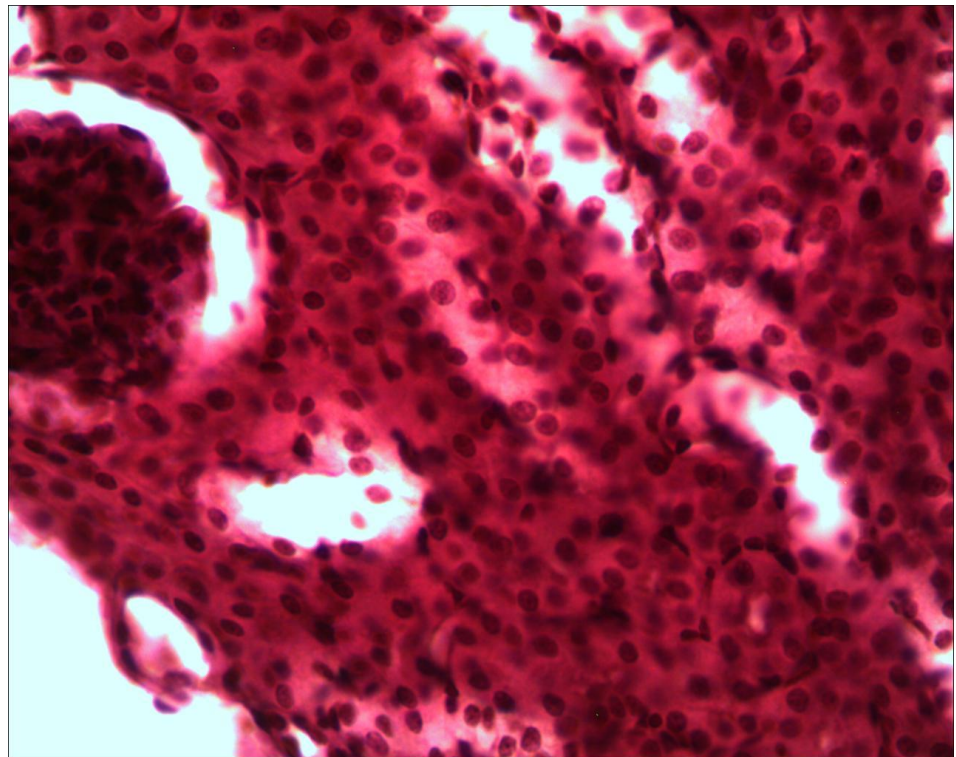


Рис.31. Почки: компактное расположение канальцев и клубочков, с десквамацией единичных клеток эпителия канальцев. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 10x10.

Изучение органов на 14 день эксперимента с аллоксановым диабетом, леченного ретаболилом

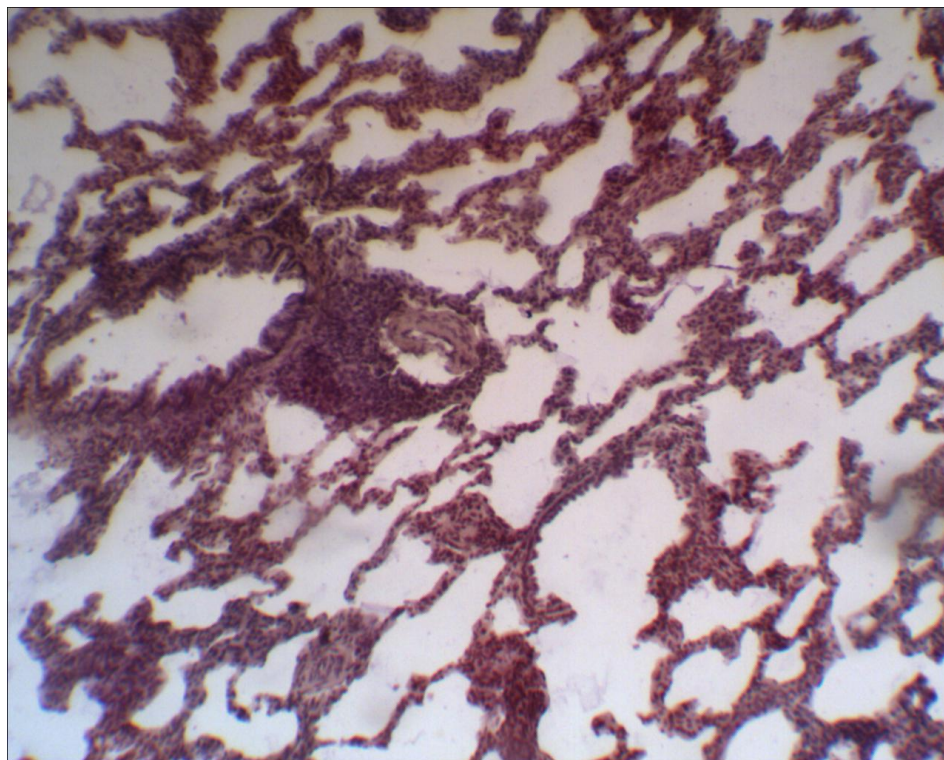


Рис.32. Легкие: альвеолы воздушные, просвет бронхов проходим; отдельные альвеолы расширены; стенки их истончены. Окраска гематоксилин и эозин. Увел.10x10.

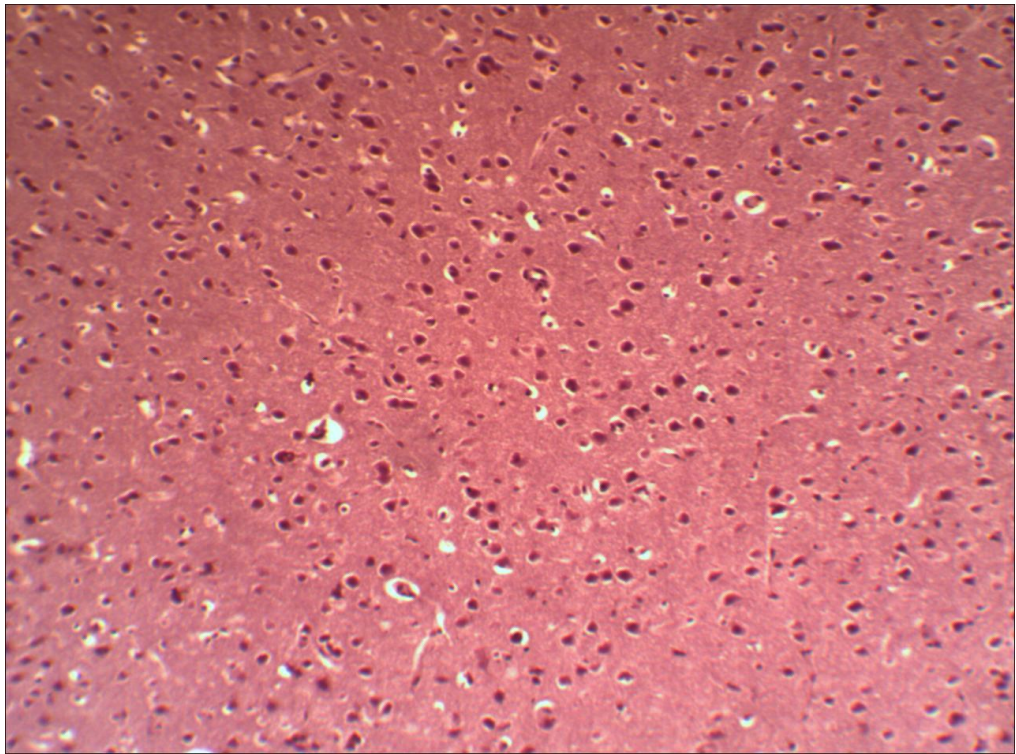


Рис.33. Головной мозг: умеренный периваскулярный отек ткани. Окраска гематоксилин и эозин. Увел.10x10.

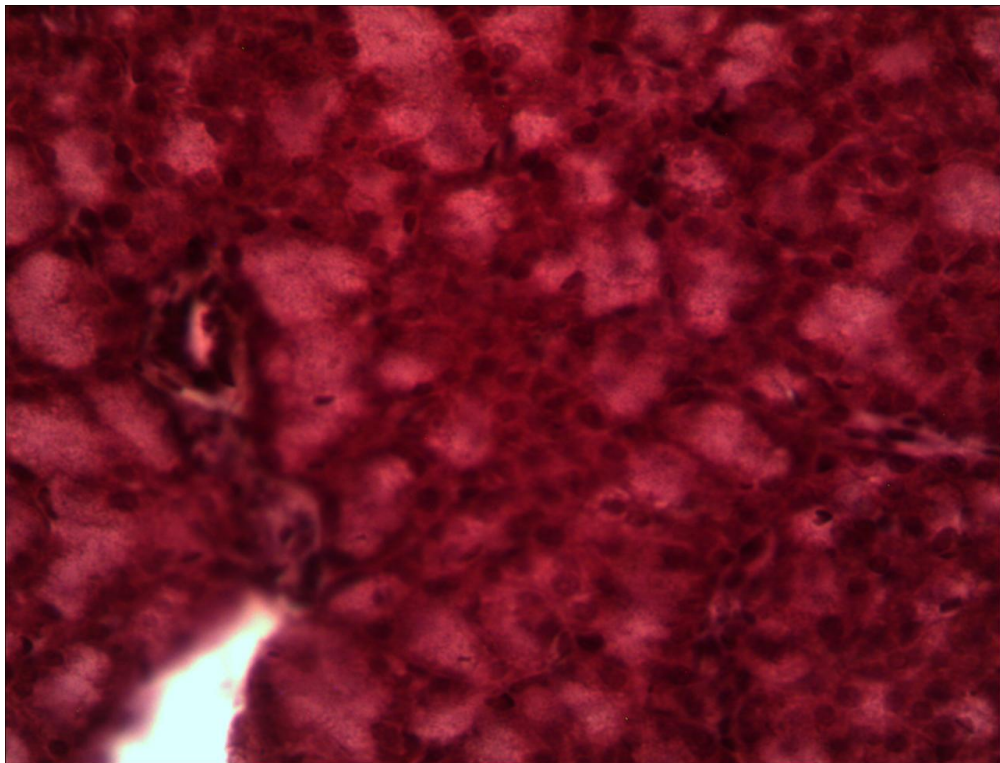


Рис.34. Умеренное набухание периваскулярных желез. Окраска гематоксилин и эозин. Увел.10x10.

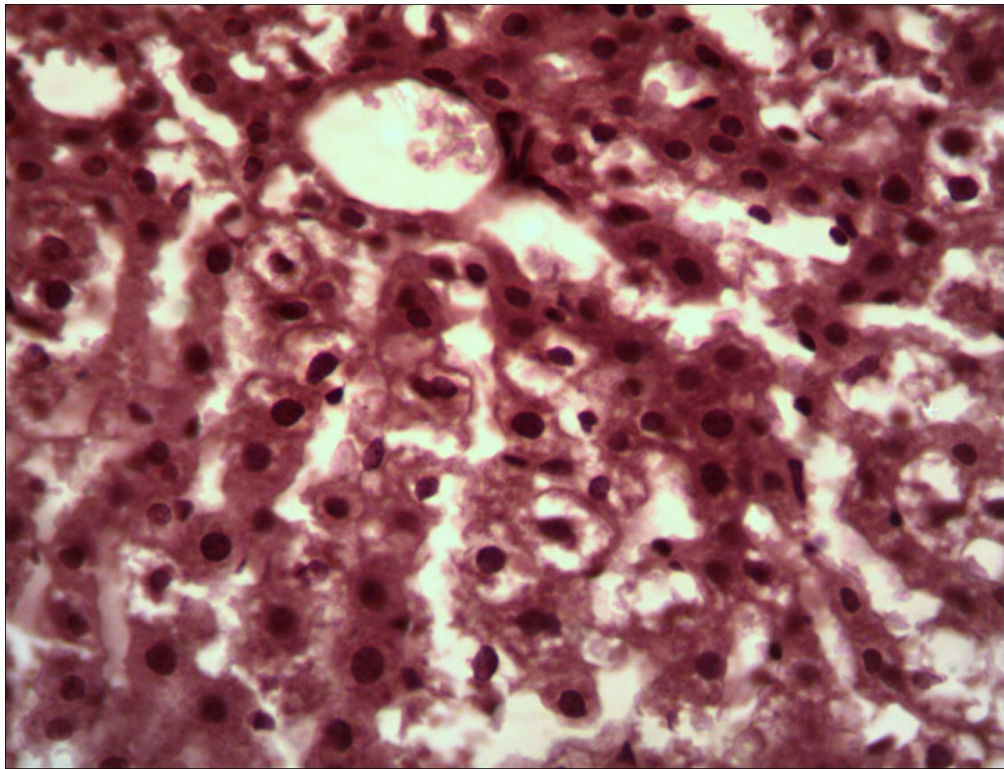


Рис.35. Печень: центральная часть дольки печени, умеренное расширение межбалочного пространства, нарушение трабекулярного строения, атрофия отдельных балок, вакуольная дистрофия гепатоцитов с единичными некрозами. Окраска гематоксилин и эозин. Увел.10x10.

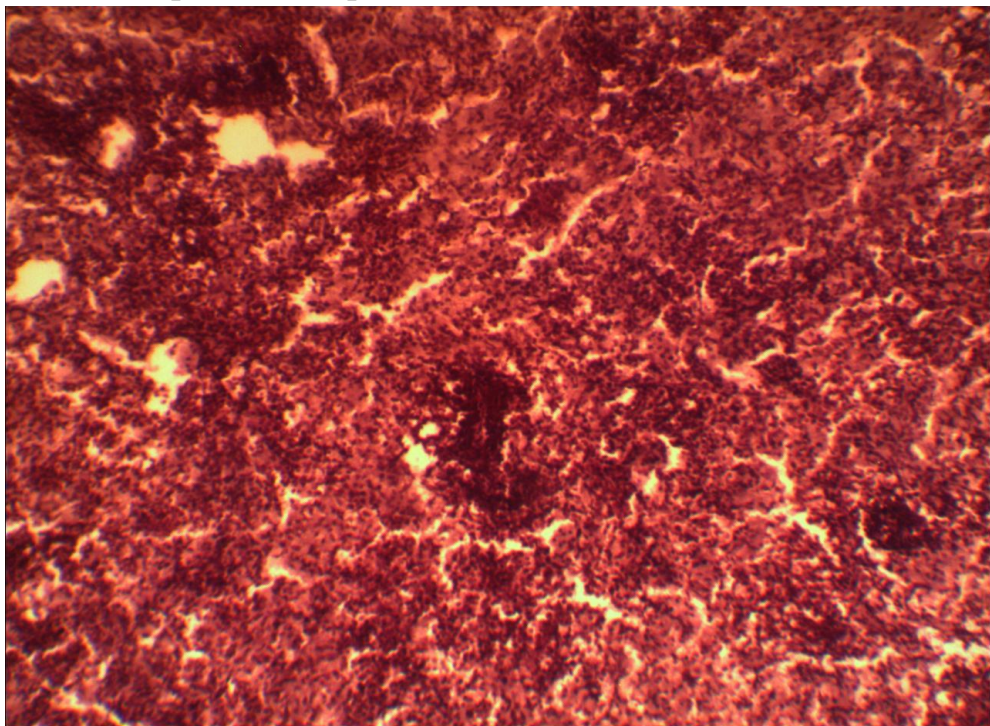


Рис.36.Селезенка: полнокровие красной пульпы, фолликулы без реактивных центров, разных размеров. Окраска гематоксилин и эозин. Увел.10x10.

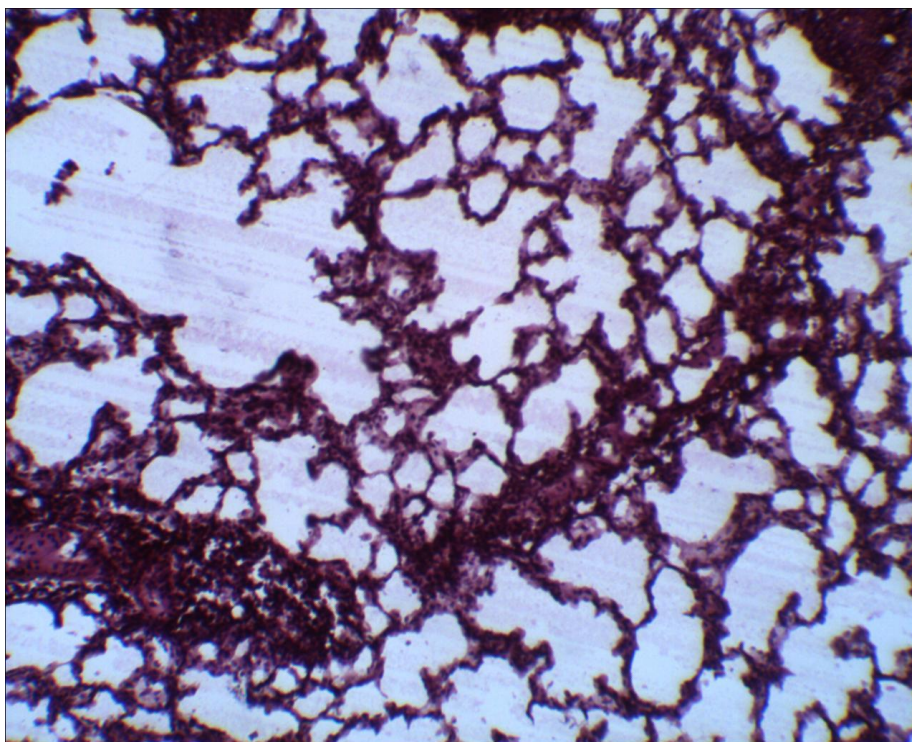


Рис.37.Легкие: альвеолярные ходы раскрыты, альвеолы воздушны, отдельные расширены, разрыв межальвеолярных перегородок.

Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 10x10.

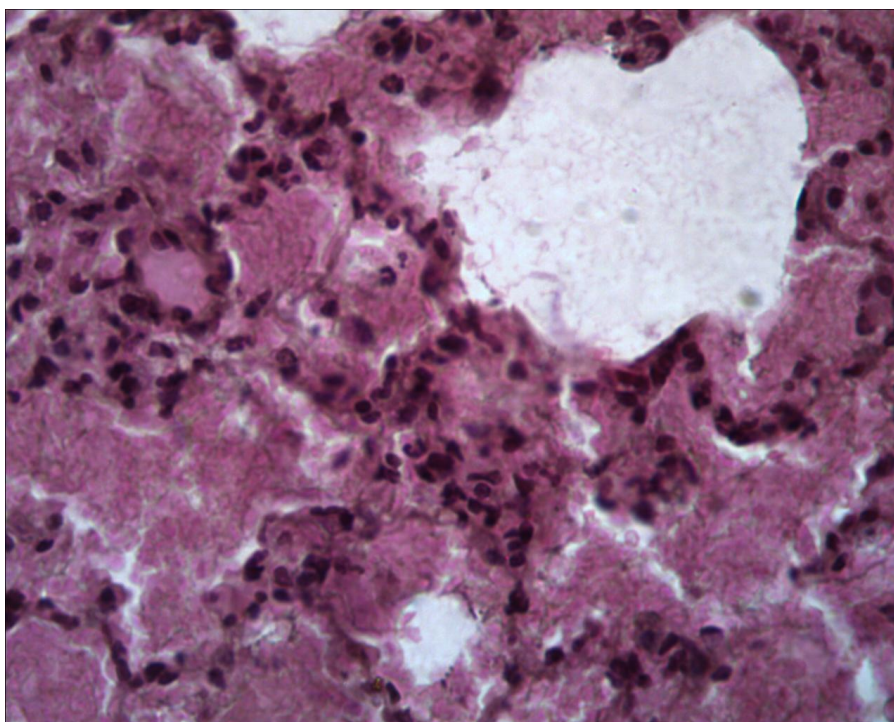


Рис.38Легкие: очаговый отек альвеол. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 40x10.

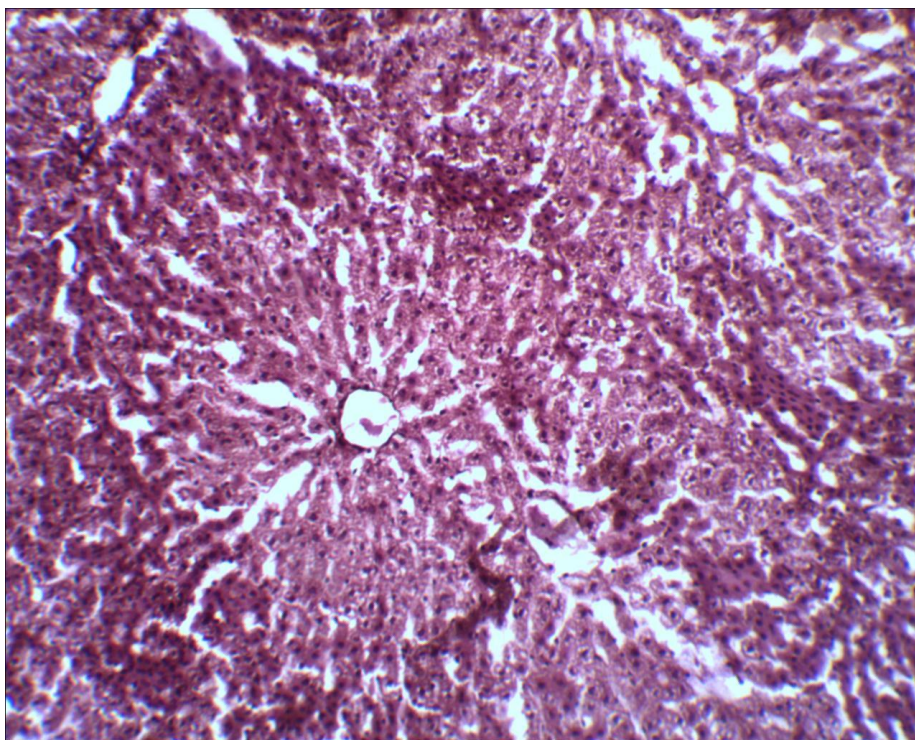


Рис.39.Печень: диффузная вакуольная дистрофия гепатоцитов, преимущественно большей части центральной зоны. Местами с нарушением трабекулярного строения гепатоцитов. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 10x10.

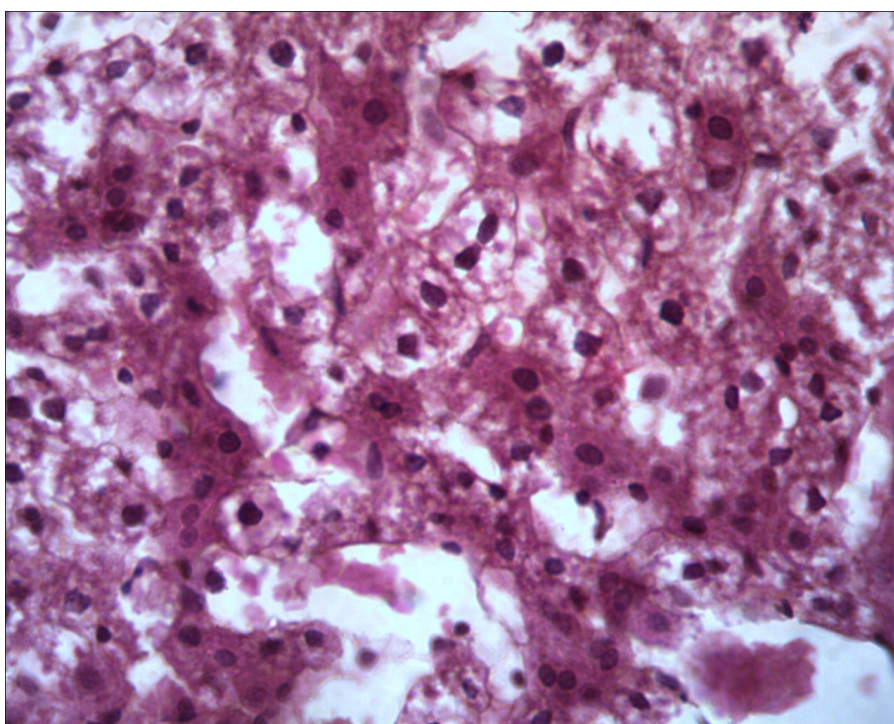


Рис.40. Печень: диффузная вакуольная дистрофия гепатоцитов. Местами с нарушением трабекулярного строения гепатоцитов. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 40x10.

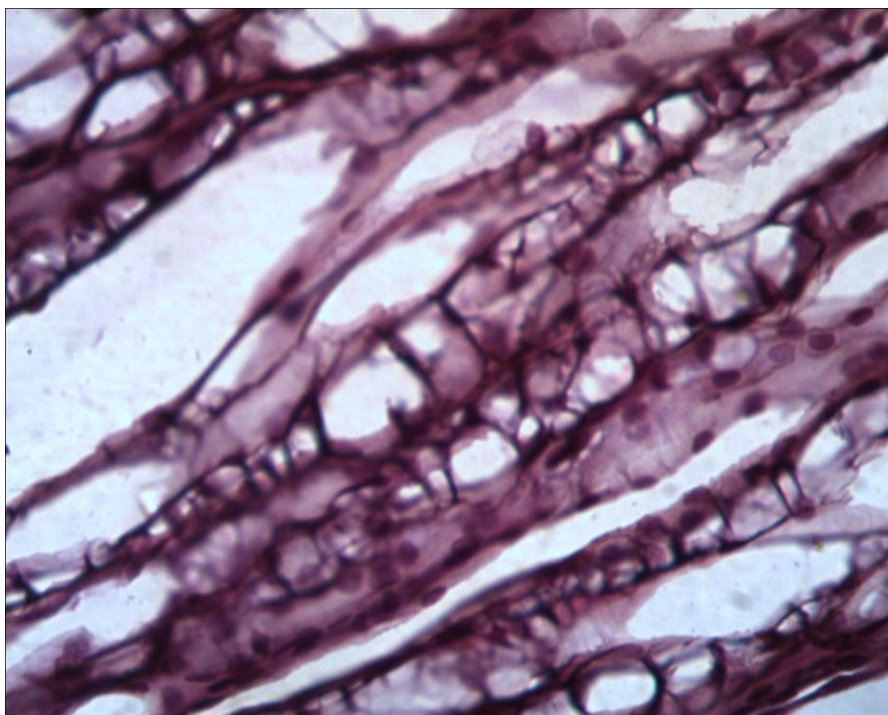


Рис.41. Почки: выраженная вакуолярная дистрофия эпителия прямых канальцев, местами они слущены.

Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 40x10.

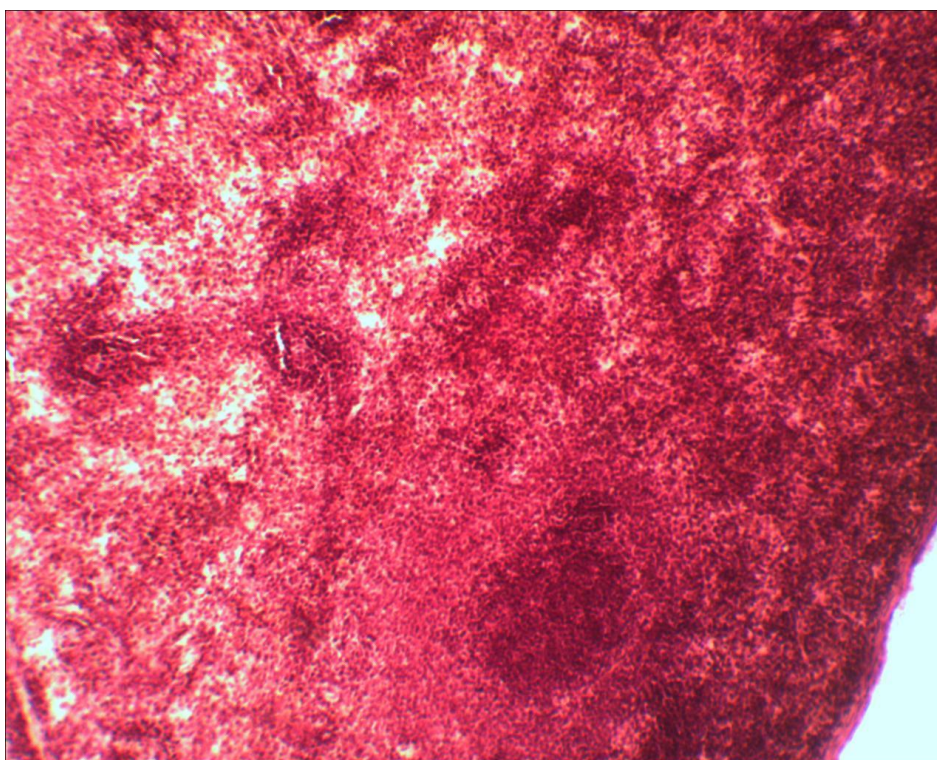


Рис.42. Селезенка: атрофия красной и белой пульпы. Лимфоидные фолликулы разной величины, без реактивных центров, бедны лимфоцитами. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 10x10.

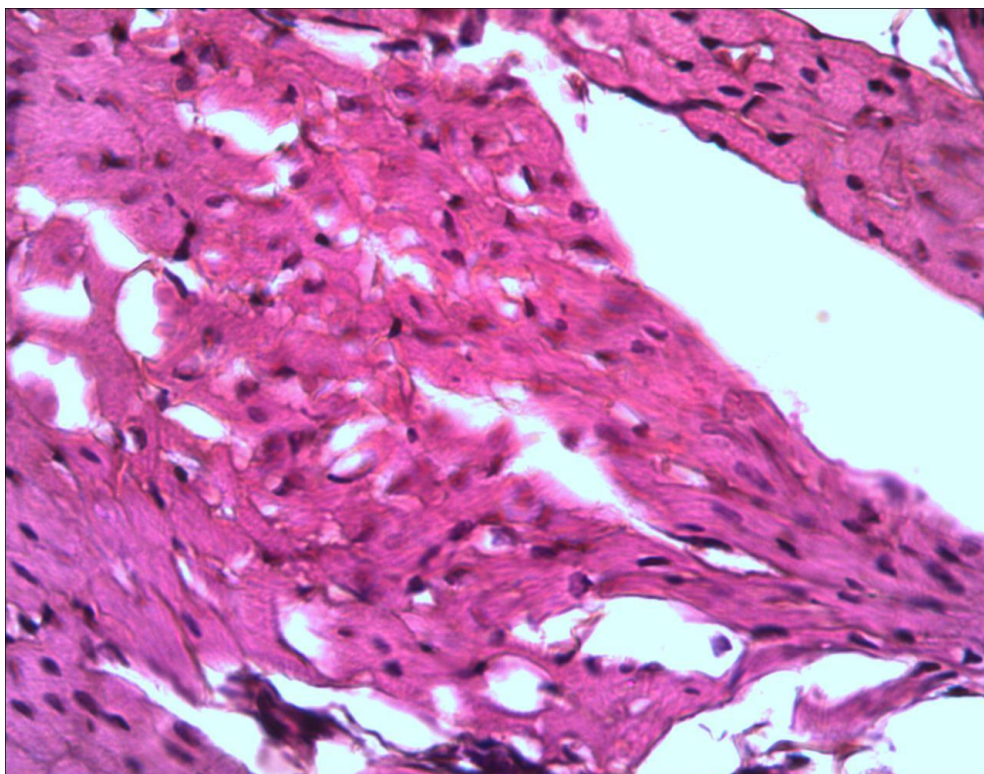


Рис.43. Сердце: межмышечный отек, мелкокапельная вакуольная дистрофия отдельных кардиомиоцитов. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 10x10.

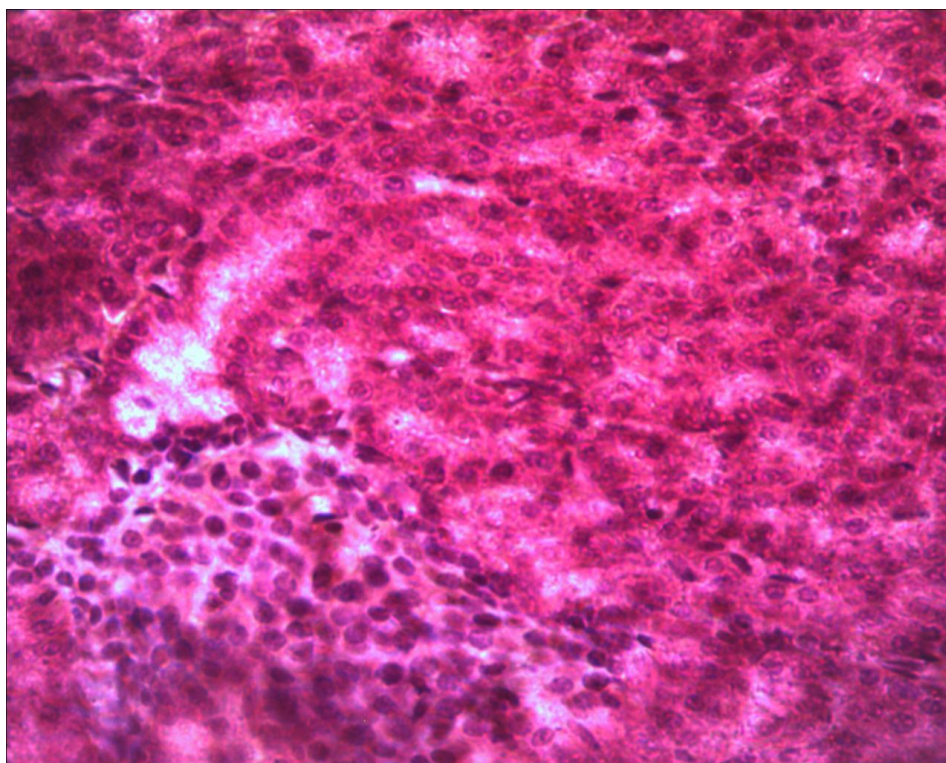


Рис.44.Поджелудочная железа: компактное расположение желез с расширением просвета отдельных, атрофия островка Лангенгарса. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 40x10.

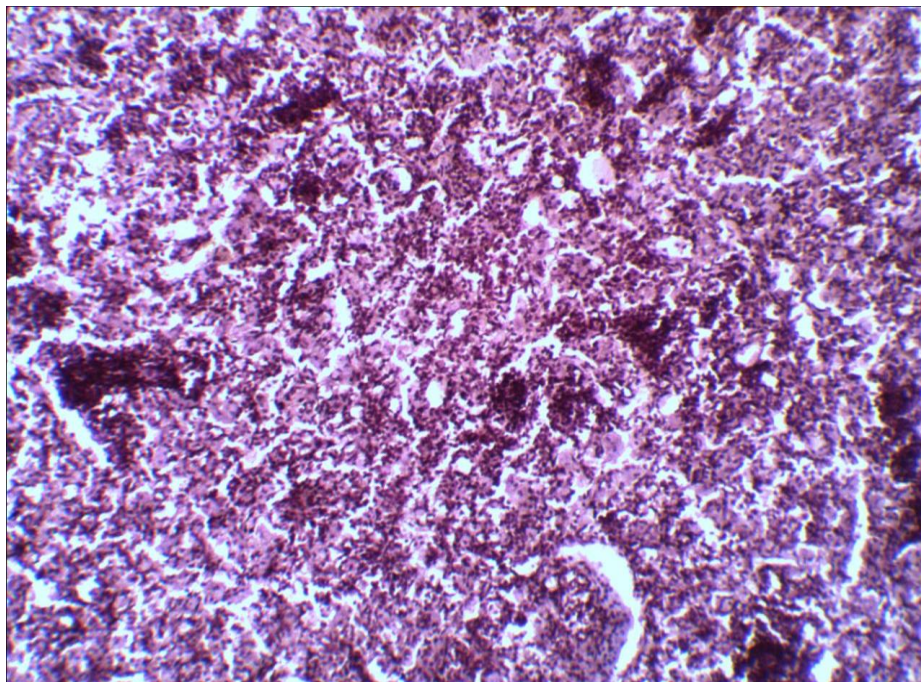


Рис.45. Селезенка: атрофия белой пульпы, лимфоидные фолликулы небольшие, бедны лимфоцитами. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 10x10.

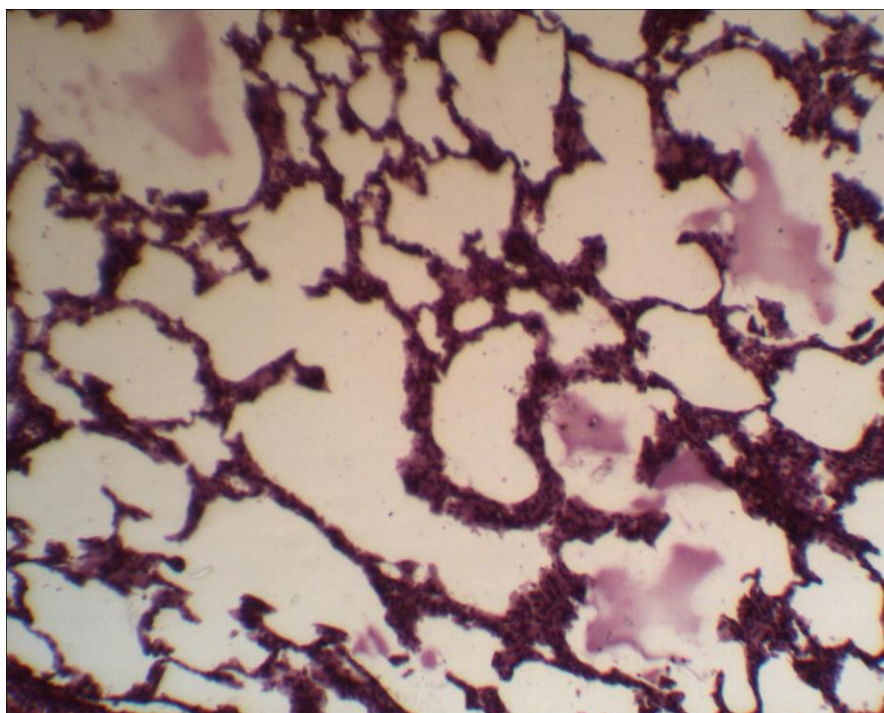


Рис.46.Легкие: повышенная воздушность отдельных альвеол. Очаговый отек альвеол. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 10x10.

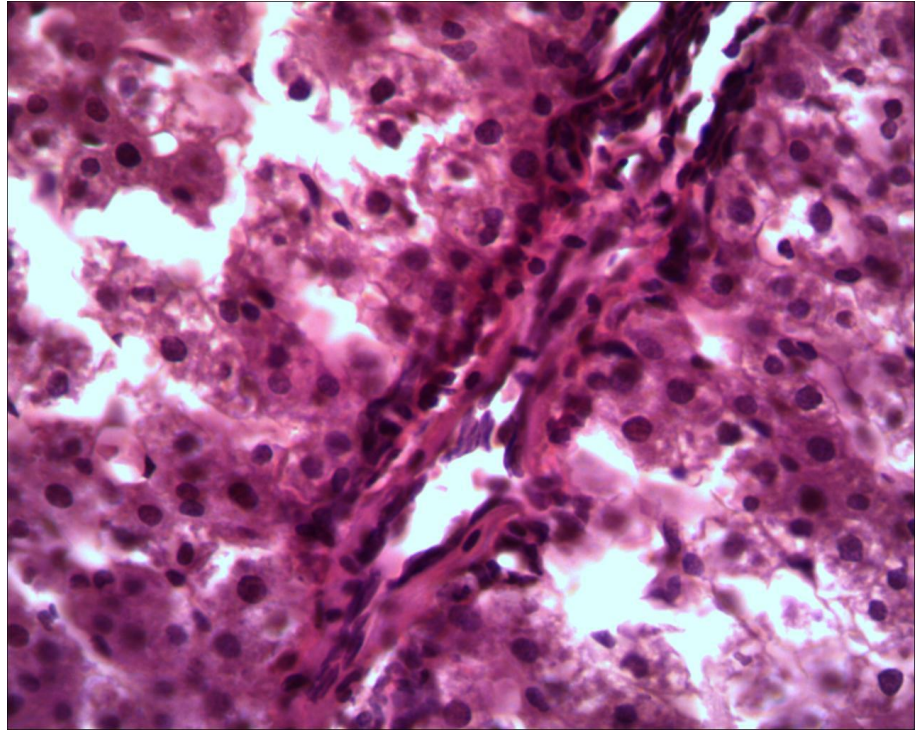


Рис.47.Печень: на периферии долики нарушение трабекулярного строения, вакуольная дистрофия гепатоцитов с некрозами отдельных клеток. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 40x10.

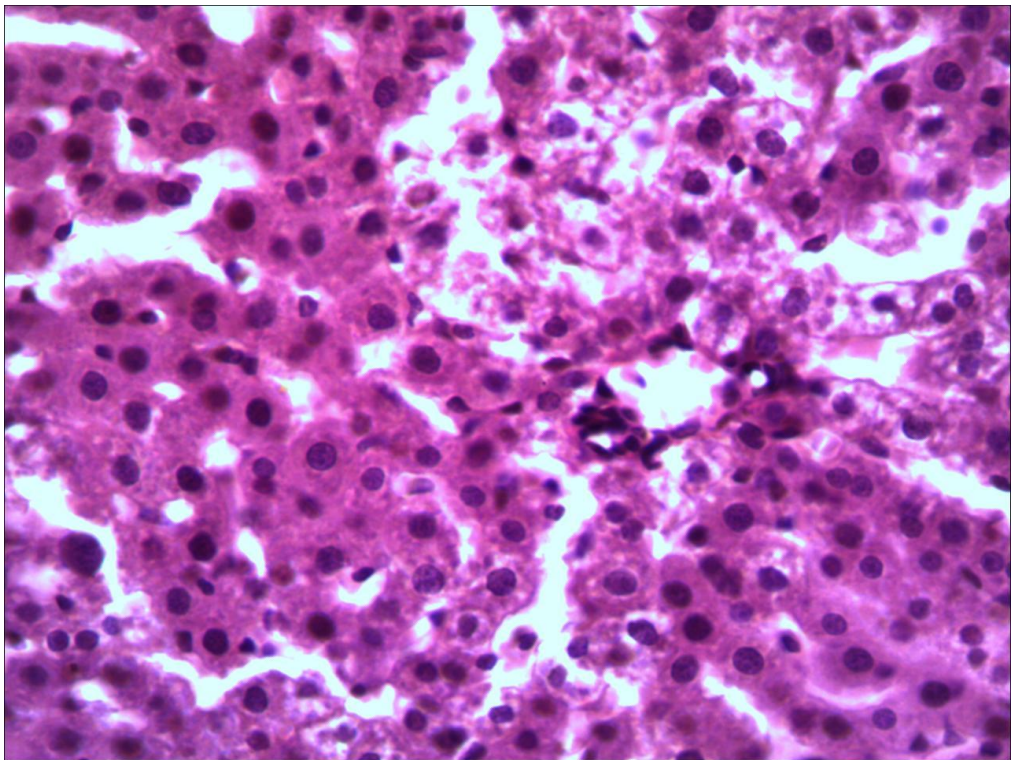


Рис.48.Печень: вакуольная дистрофия центральных гепатоцитов с некрозами, расширение межбалочного пространства. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 40x10.

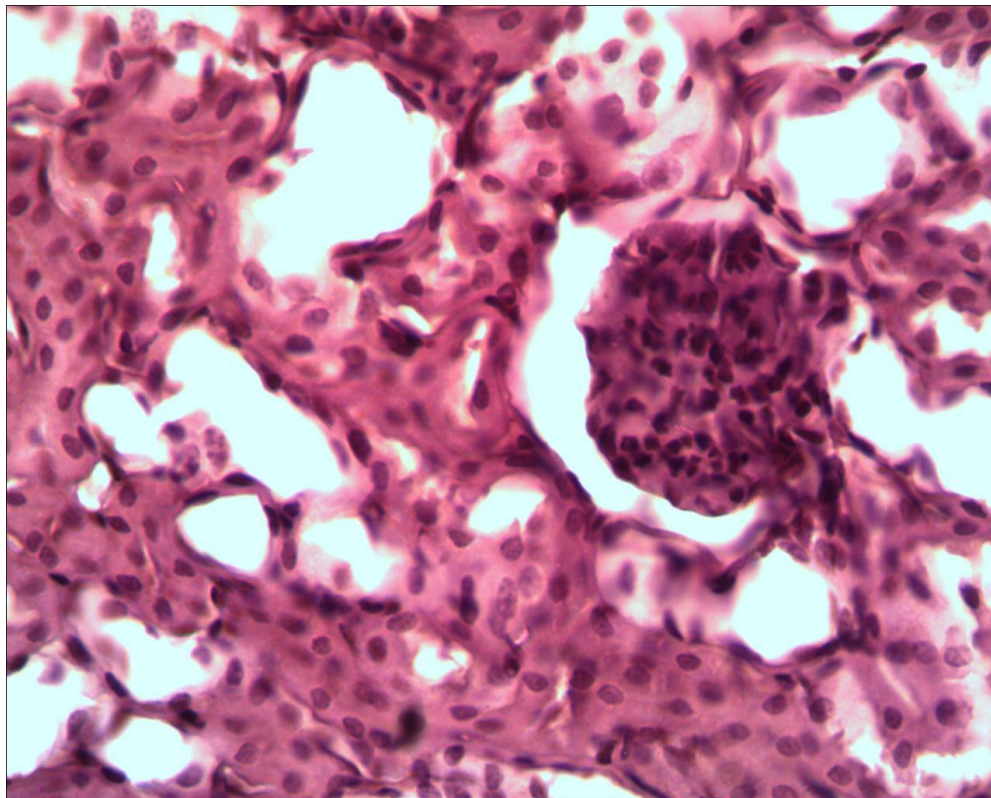


Рис.49.Почки: компактный клубочек, расширение просвета отдельных извитых канальцев. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 40x10.

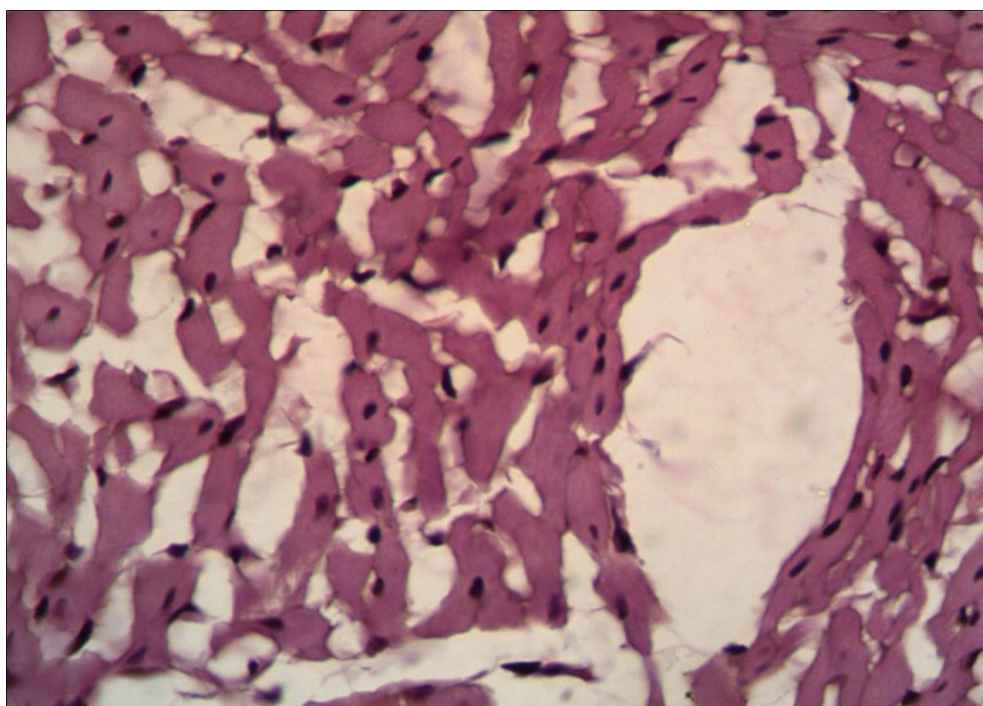


Рис.50.Сердце: выраженный межмышечный отек. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 40x10.

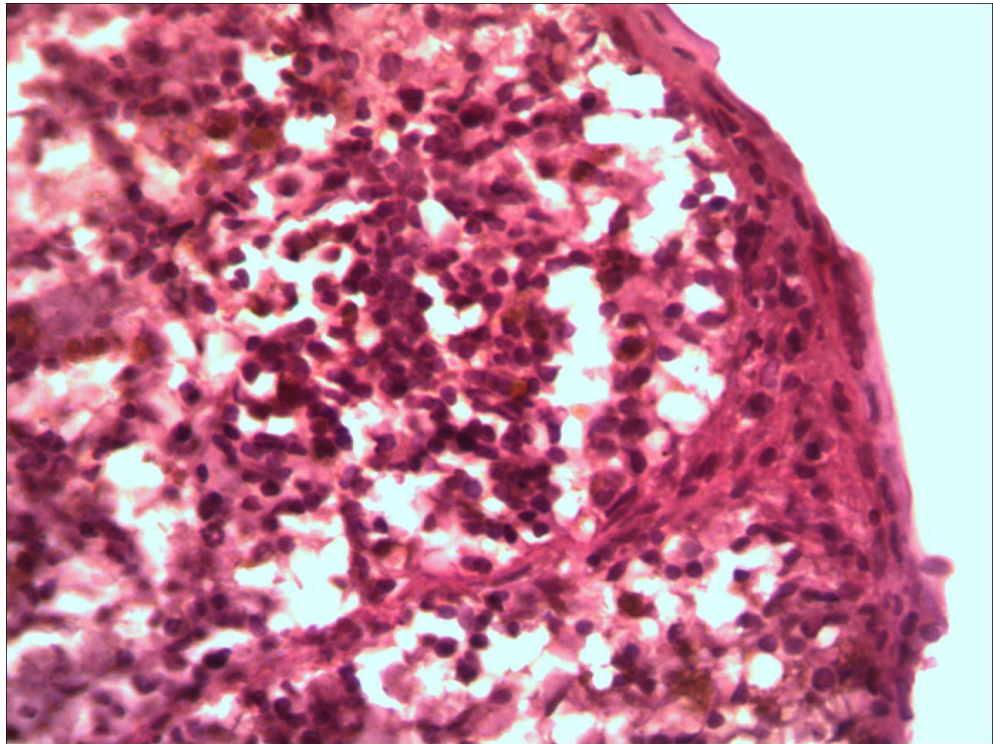


Рис.51. Селезенка: атрофия кортикального слоя. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. 40x10.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД в структуре заболеваемости в экономически развитых странах считается наиболее распространенной эндокринной патологией. В настоящее время совершенно очевидно превращение заболеваемости диабетом в глобальную неинфекционную эпидемию. Несмотря на все усилия медицинской науки и практики здравоохранения, международных организаций все еще не удается остановить рост этого заболевания. Постоянно возрастают также и расходы на профилактику и лечение диабета и его осложнений и многие страны уже не в состоянии удовлетворить эти потребности.

В этом отношении наиболее перспективным является использование фитоэкдистероидов, выделенных из растений, которые не имеют побочных эффектов, особенно гормонального характера, и отличаются относительной дешевизной. Они оказывают стимулирующее влияние на иммунные процессы, кроветворную и лимфатические системы, а также проявляют фармакокорректирующее действие на метаболически-функциональные нарушения, которые являются главной причиной развития СД и его осложнений. На основе некоторых фитоэкдистероидов, выделенных из местного сырья, в ИХРВ АН РУз создан препарат общеукрепляющего типа действия-экдистен. В 1998 году этот препарат зарегистрирован в Главном управлении по контролю, качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз за №87/848/2. Экдистен с успехом применяется в гериатрии, клинической и спортивной медицине при лечении многих заболеваний, в основе которых лежит преобладание катоболических процессов. Несмотря на установленные гипогликемические свойства экдистена, комплексные исследования его антидиабетических свойств не

проводились, что и определило актуальность и востребованность настоящей работы.

Современная стратегия лечения СД предполагает достижение оптимального уровня глюкозы и показателей липидного обмена в кратчайшие сроки, так как глюкоза и липиды при повышенной концентрации проявляют токсичность, которая может необратимо приводить к макро-и микроангиопатиям, а также поражению самих β -клеток поджелудочной железы. В опубликованном в 2005 году IDF “Общем руководстве по лечению сахарного диабета 2 типа рекомендуется поддержание HbA_{1c} на уровне 6,5 или ниже, что сводит к минимуму опасность возникновения сосудистых осложнений. Быстрая компенсация СД уменьшает в дальнейшем вероятность появления новых осложнений, а также позволяет, иногда, сократить дозу самих препаратов, которые имеют побочные эффекты и противопоказания.

В связи с вышеизложенным в работе поставлена цель изучения механизмов действия экдистена на развитие экспериментального СД.

Для достижения этой цели было проведено 4 серии эксперимента на 130 крысах беспородных самцах весом 120-130 гр, содержащихся на стандартном режиме питания. В первой серии экспериментов изучена динамика изменений биохимических показатели (30 крыс) при АД. Который вызывался введением аллоксана в дозе 13 мг на 100 г массы тела, однократно. Через 7, 14 и 21 день после введения аллоксана животных декапитировали и провели биохимические исследования. Во второй серии экспериментов на 30 крысах проведено изучение влияния экдистена на развитие АД. Начиная с 7 сутки развития в течение 7 и 14 дней экспериментальных животных лечили экдистеном в дозе 0,143 мг на 100 г массы тела. У животных 3 и 4 серии эксперимента (60 крыс) изучено влияние препаратов сравнения глюкофажа (4,28 мг на 100 гр массы тела) и ретаболила (0,0714 мг на 100 г массы тела) на развитие АД. Интактную группу составили 10 крыс.

Результаты исследования показали, что содержание глюкозы в крови интактных крыс составил $4,85 \pm 0,11$ ммоль/л. В дике развития АД установлено достоверное повышение содержания глюкозы на 7-, 14 и 21-день его развития в 1,7, 1,8 и 1,8 раза соответственно. Лечение экдистеном, глюкофажем и ретаболилом в течение 7 дней не вызвало особых изменений в содержании глюкозы по сравнению с нелечеными животными. Снижение содержания глюкозы при коррекции экдистеном в течение 14 дней привело к снижению его содержания на 22,8%. Глюкофаж и ретаболил в этот же срок недостоверно снизили содержание глюкозы на 9,5 и 3,5% соответственно. На 21 день лечения экдистеном содержание глюкозы снизилось 1,5 раза по сравнению с нелеченной группой. В этот же срок глюкофаж и ретаболил снизили содержание глюкозы на 21,6 и 10,2% соответственно. Таким образом, по гипогликемическому действию, особенно при лечении в течение 14 и 21 дня, экдистен превосходит глюкофаж и ретаболил. Измерение веса крыс после введения аллоксана показало его снижение во все сроки исследования, особенно на 14 день и оно составило 8,7% по сравнению с интактными животными. Используемые препараты способствовали, особенно ретаболил, повышению веса экспериментальных животных.

В развитии структурно-функциональных аномалий, лежащих в основе диабетических ангиопатий и ассоциированных с ними патологий (изменения свертывающей системы крови, артериальной гипертензии), участвует множество взаимосвязанных между собой процессов, одним из которых является дисбаланс окислительно-восстановительных процессов и усиление неконтролируемых СРО, называемое окислительным или оксидативным стрессом - патологических процессов, представляющим собой состояние превышения внутриклеточного уровня активных форм кислорода и азота над возможностями устранения их системами АОЗ. Для их сбалансирования целесообразным является применение соединений,

обладающих антиоксидантными свойствами, особенно природного происхождения.

Содержание МДА на 7-, 14- и 21- дни развития АД увеличился в 1,5, 1,8 и 1,75 раза соответственно по сравнению с животными интактной группы. Лечение эрдистеном экспериментальных животных с АД в течение 7 и 14 дней снижает содержание МДА 1,6 и 1,75 раза по сравнению с нелеченной группами. Лечение глюкофажом в течение 7 и 14 дней снижает содержание МДА 1,47 и 1,5 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. Если сравнить с данными интактной группы, то содержание МДА после лечения глюкофажом на 22,9 и 16,4% соответственно выше. Под действием ретаболила содержание МДА в течение 7 и 14 дней также снижается, наиболее выраженное снижение установлено при лечении в течение 14 дней – 1,6 раза по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, содержание МДА при лечении АД наиболее выражено снижается при лечении эрдистеном и ретаболилом в течение 14 дней по сравнению с данными лечения в течение 7 дней.

Исследование активности каталазы показало снижение ее активности на 7-, 14- и 21-день развития АД на 9,12, 1,5 и 1,7 раза соответственно по сравнению с животными интактной группы. Эти данные указывают на более выраженное снижение активности каталазы на 7-ой день развития АД. При этом установлено повышение активности каталазы в сыворотке крови животных с АД при лечении эрдистеном в течение 14 дней на 11,8% по сравнению с нелеченной группой. Лечение глюкофажом и ретаболилом в течение 7 дней не приводит к повышению активности каталазы по сравнению с нелеченной группой. Лечение в течение 14 дней глюкофажом повышает активность каталазы в 1,35 раза, а ретаболил не приводит к повышению активности каталазы. При АД происходит более выраженное угнетение активности каталазы на 7 день эксперимента. Лечение в течение 14 дней эрдистеном вызывает индукцию данного фермента, но более выраженная индукция отмечена при лечении глюкофажом по сравнению с

экдистеном и ретаболилом. Антиоксидантная активность изученных препаратов располагается следующим образом: глюкофаж – экдистен – ретаболил. Эти данные указывают на необходимость включения антиоксидантов при лечении сахарного диабета для повышения антиокислительной системы организма.

Содержание NO в сыворотке крови увеличивается во все сроки исследования. Если его увеличение на 7 и 21 сутки составило 2,8 и 3,2 раза соответственно по сравнению с интактной группой, то на 14 сутки установлено наиболее выраженное повышение содержания оксида азота, и оно составило 4,05 раза по сравнению с интактными животными. Результаты проведенных исследований показали, что по мере развития АД происходит увеличение содержания оксида азота.

Содержание eNOS в сыворотке крови снижается во все сроки исследования, наиболее выраженное снижение его активности установлено на 21 сутки и оно составило 3,45 раза по сравнению с интактными животными. Также активность iNOS повышается во все сроки исследования. Увеличение его активности на 7- и 21-сутки развития АД составило 2,8 и 3,6 раза соответственно по сравнению с интактными животными. А на 14 сутки развития АД происходит увеличение его активности в 5,1 раза по сравнению с интактной группой. Результаты исследования показали изменение в системе оксида азота с наиболее выраженным повышением оксида азота и индукцией iNOS на 14- и 21-сутки развития АД.

Содержание NO в сыворотке крови при введении экдистена в течении 14 и 21 дней снижается 2,03 и 2,5 раза по сравнению с нелечеными крысами. Несмотря на такое снижение содержание NO 2,0 и 1,3 раза соответственно выше по сравнению с интактными животными. По сравнению с экдистеном глюкофаж и ретаболил менее выраженно снижают содержание NO и оно составило 1,4 и 1,5; 1,6 и 1,66 раза соответственно по сравнению с нелечеными животными. При лечении экдистеном

происходит более выраженное снижение содержания оксида азота, особенно при лечении в течение 21 дня.

Активность eNOS при лечении экдистеном в течении 14 и 21 суток повышается 1,3 и 2,9 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. При лечении глюкофажем и ретаболилом достоверное повышение активности данного фермента установлено при лечении в течение 21 суток и оно соответственно составило 2,4 и 2,5 раз по сравнению с нелеченной группой. Активность iNOS после лечения экдистеном в течение 14 и 21 суток снижается в 2 и 1,6 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой экспериментальных животных с АД. Лечение глюкофажем и ретаболилом в течение 14 суток достоверно снизил активность данного фермента по сравнению с нелеченной группой в 1,5 и 1,3 раза соответственно.

Содержания ФВ на 7 сутки развития АД увеличивается на 2,24 раза, а наиболее выраженное увеличение его содержания происходит на 14- и 21-сутки развития аллоксанового диабета, оно составило 3,08 и 2,93 раза соответственно по сравнению с интактной группой. Лечение экдистеном в течение 14 и 21 сутки приводит к снижению ФВ 1,4 и 2,0 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. Лечение глюкофажем и ретаболилом в течение 14 суток снижает содержание ФВ 1,35 и 1,37 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. Более выраженное снижение содержания ФВ при лечении глюкофажем и ретаболилом установлено на 21 сутки и оно составило 1,67 и 1,53 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой.

Содержание эндотелина-1 увеличивается при развитии АД на 7-сутки на 1,87 раза по сравнению с интактной группой, а на 14- и 21-сутки его увеличение составило 2,24 и 2,49 раза соответственно по сравнению с контрольными животными. Лечение экдистеном в течение 14- и 21-дня привело к снижению содержания эндотелина-1 на 30,1 и 46,97% соответственно по сравнению с нелечеными животными. При лечении

глюкофажем в течение 14- и 21-дня установлено снижение эндотелина -1 в 5,6 и 26,5% соответственно по сравнению с нелечеными животными. Лечение ретаболилом в течение 14-суток достоверных изменений в содержании эндотелина-1 не вызвало. Только на 21-сутки происходит снижение содержания эндотелина-1 на 29,9% по сравнению с нелечеными животными.

Исследование активности ММП-2 показало его повышение на 14 и 21 день развития АД и составило 36,9 и 11,9% соответственно по сравнению с интактной группой. Лечение экдистеном в течение 7 и 14 дней снизило активность ММП-2 на 19,6 и 10,9% соответственно по сравнению с нелеченной группой. В то же время глюкофаж и ретаболил в эти же сроки исследования снизили активность ММП-2 по сравнению с группой аллоксановым диабетом на 14,6; 7,9 и 19,9; 5,8% соответственно. Исследование активности ММП-9 показало увеличение его активности на 14 и 21 сутки эксперимента на 38,9 и 19,9% соответственно по сравнению с интактной группой. Коррекция активности ММП-9 экдистеном, глюкофажом и ретаболилом показало наиболее выраженное действие экдистена на активность ММП-9, так как после лечения экдистеном его активность снизилась на 30,6 и 11,2% соответственно по сравнению с нелеченной группой. Установлено что, при АД происходит достоверное увеличение активности металлопротеиназ, особенно на 14 сутки его развития. Экдистен по сравнению с препаратами сравнения оказывает более выраженное действие на активность металлопротеиназ.

Исследование содержания в сыворотке крови ТИМП-1 показало его снижение на 7 и 10 день развития АД 2,06 и 1,35 раза соответственно по сравнению с интактными животными.

Лечение экдистеном в течение 7 и 14 дней способствовало повышению содержания ТИМП-1 2,2 и 1,5 раза по сравнению с нелеченной группой. Глюкофаж и ретаболил увеличили содержание ТИМП-1 на 7 и 14 день лечения 1,26; 0,9 и 1,48; 1,17 раза по сравнению с нелеченной группой.

Следовательно, эрдистен по сравнению с глюкофажом и ретаболилом более выражено повышает содержание ТИМП-1 у крыс с экспериментальным АД.

Содержание общего холестерина после введения аллоксана на 7 сутки достоверно не изменяется. На 14 и 21 сутки введения аллоксана установлено повышение его содержания на 22,5 и 55% соответственно по сравнению с интактной группой. Содержания триглицеридов на 14 и 21 сутки развития экспериментального АД в 1,6 и 3,0 раза по сравнению с интактными животными. Основной причиной гипертриглицеридемии при СД 2 типа является низкая чувствительность висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина, что ведет к повышенному липолизу, поступлению большого количества свободных жирных кислот в порталный кровоток и, в сочетании с гиперинсулинемией, повышению синтеза триглицеридов и ЛПОНП печенью. При развитии АД наиболее выраженное повышение триглицеридов происходит на 21 сутки его развития.

Исследование содержания холестерина липопротеидов показало, что более выраженное повышение ХС-ЛПОНП наблюдается на 14 и 21 сутки развития АД и оно составило 1,7 и 2,6 раза по сравнению с интактной группой. ХС-ЛПОНП на 7-, 14- и 21-сутки развития АД повышается на 42,8, 71,1 и 84,5% по сравнению с интактной группой. Результаты исследования показали невыраженное повышение его содержания по сравнению с интактными животными. Установлено повышение его содержания на 34,1 и 41,6% соответственно по сравнению с интактной группой.

При введении аллоксана через 7 дней достоверных изменений в содержании холестерина не происходит. На 14 и 21 сутки введения аллоксана установлено повышение его содержания на 22,5 и 55% соответственно по сравнению с интактной группой. При введении эрдистена в течение 7 и 14 дней содержание общего холестерина снижается на 22,5 и 28,5% соответственно по сравнению с животными которым не

вводили экдистена, т.е. наиболее выраженное снижение содержания общего холестерина происходит при лечении экдистеном в течение 14 дней. Лечение глюкофажем в течение 7 и 14 дней привело к снижению содержания общего холестерина на 13,4 и 32,8% соответственно по сравнению с животными, которым глюкофаж не вводили. Лечение ретаболилом если в течение 7 дней привело к повышению содержания общего холестерина на 37,9% по сравнению с нелеченной группой, то в течение 14 дней не вызвало достоверных изменений в его содержании.

Содержания триглицеридов на 14 и 21 сутки развития экспериментального аллоксанового диабета в 1,6 и 3,0 раза по сравнению с интактными животными. Лечение экдистеном в течение 7 дней по сравнению с нелеченной группой достоверных изменений в содержании триглицеридов не вызывает. Лечение экдистеном в течение 14 дней снижает содержание триглицеридов в 2,1 раза по сравнению с нелеченной группой. Препарат сравнения глюкофаж при лечении в течение 7 и 14 дней снижает содержание триглицеридов на 1,4 и 2,1 раза по сравнению с нелеченной группой.

Исследование содержания холестерина липопротеидов показало, что более выраженное повышение ХС-ЛПОНП наблюдается на 14 и 21 сутки развития АД и оно составило 1,7 и 2,6 раза по сравнению с интактной группой. Лечение экдистеном и глюкофажем в течение 14 дней более выражено снижает содержание ХС-ЛПОНП (1,7 раза) по сравнению с интактной группой. Ретаболил достоверных изменений в содержании ХС-ЛПОНП при лечении в течение 7 и 14 дней не вызывает. ХС-ЛПНП на 7-, 14- и 21-сутки развития аллоксанового диабета повышается на 42,8, 71,1 и 84,5% по сравнению с интактной группой. Лечение экдистеном и глюкофажем в течение 7 и 14 дней снижает содержание ХС-ЛПНП 2,0 и 1,8; 2,4 и 2,9 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. В то же время лечение ретаболилом достоверных изменений его содержания не вызывает. Установлено повышение его содержания на 34,1 и 41,6%

соответственно по сравнению с интактной группой. Лечение глюкофажем во все сроки исследования достоверного повышения содержания ХС-ЛПВП не вызывает. В то же время лечение ретаболилом в течение 7 и 14 дней снижает содержание ХС-ЛПВП на 50,4 и 107,3% по сравнению с нелеченной группой.

Экдистен снижает коэффициент атерогенности на 7 и 14 день лечения в 3,1 и 4,4 раза по сравнению с нелеченной группой. Менее выраженное снижение данного коэффициента установлено при лечении глюкофажем, так в течение 7 и 14 дней данный коэффициент снизился 1,4 и 1,37 раза по сравнению с нелеченной группой. В то же время лечение ретаболилом привело к повышению данного коэффициента в 4,5 и 4,1 раза по сравнению с нелеченной группой.

Содержание адипонектина после введения аллоксана во все сроки исследования достоверно снижается по сравнению с интактной группой. На 7- и 21-сутки развития АД его снижение составило 4,3 и 5,7 раза соответственно по сравнению с интактной группой. Наиболее выраженное снижение содержания адипонектина приходится на 14 сутки развития АД, в этот срок содержание адипонектина снижено в 17,1 раз по сравнению с интактной группой. Введение экдистена в течение 7 и 14 дней увеличивает содержание адипонектина в 14 и 5,6 раза соответственно по сравнению с нелеченной группой. Лечение глюкофажем в течение 7 и 14 дней также привело к увеличению содержания адипонектина в 12,5 и 4,7 раз соответственно по сравнению с животными, которым глюкофаж не вводили. Лечение ретаболилом, по сравнению с экдистеном и глюкофажем, вызывает менее выраженное повышение адипонектина. При лечении ретаболилом в течение 7 и 14 суток содержание 5,3 и 2,16 повышается по сравнению с нелеченной группой.

При СД страдают практически все звенья системы гемостаза, что приводит к развитию протромботического состояния и тяжелым сердечно-сосудистым осложнениям. В связи с этим возникает необходимость

применения лекарственных препаратов, воздействующих на различные звенья патогенеза сосудистых поражений.

При экспериментальном АД в контрольной группе увеличивается значение АЧТВ, т.е. начинается возрастание количества антител к фосфолипидам, которые характеризуют артериальные и венозные тромбозы. Так, на 7, 14 и 21 дни развития аллоксанового диабета АЧТВ повышается в 1,13, 1,28 и 1,4 раза соответственно по сравнению с животными интактной группы. Следовательно, можно говорить о антифосфолипидном синдроме с развитием АД. Это подтверждает также повышение ПТИ и МНО, связанные с риском тромбозов. Значение ПТИ на 7, 14 и 21 сутки развития АД в 1,38, 1,5 и 1,49 раза больше чем у интактных животных. Достоверных изменений в содержании МНО на 7 сутки развития АД по сравнению с интактными животными не происходит, но на 14 и 21 сутки установлено его повышение в 1,10 и 1,11 раза по сравнению с интактными животными соответственно.

В контрольной группе тромбиновое время достоверно укорачивается только на 21 сутки развития АД по сравнению с интактной группой на 2%. В содержании количества фибриногена во все сроки развития АД достоверных изменений не выявлено. А это может свидетельствовать о начале воспалительных процессов, что также подтверждает повышение концентрации С – реактивного белка, который на 7, 14 и 21 день развития АД возрастает в 3,7, 3,9 и 4,3 раза соответственно по сравнению с интактной группой.

При коррекции экдистеном в течении 14 и 21 дня значение АЧТВ снижается на 14,3 и 24,3% соответственно по сравнению с контрольной группой. В то же время при лечении глюкофажем и ретаболилом значение АЧТВ по сравнению с контрольной группой снизилось на 5,2, 19,1 и 3,9, 8,6% соответственно.

Лечение экдистеном в течение 14 и 21 дня достоверно снижает содержание ПТИ по сравнению с животными не леченной группы на 24,1 и

30,2% соответственно. При лечении глюкофажем установлено снижение ПТИ на 23 и 24,4% соответственно по сравнению с контрольной группой в исследованные сроки. Ретаболил по сравнению с экдистеном и глюкофажем менее выражено снижает содержание ПТИ и в исследованные сроки оно составило 14,5 и 15,8% соответственно по сравнению с контрольной группой.

Достоверных изменений в содержании МНО при лечении экдистеном, глюкофажем и ретаболилом в течение 14 и 21 дня не обнаружено. При лечении экдистеном на 14 и 21 день установлено удлинение тромбинового времени по сравнению с не леченой группой на 12,7 и 5,9% соответственно. А при лечении глюкофажем и ретаболилом достоверных изменений тромбинового времени не выявлено.

Лечение экдистеном особо эффективно, по сравнению глюкофажем и ретаболилом, при нарушениях в системе гемостаза. При этом наблюдается заметное и достоверное снижение АЧТВ, тромбинового времени, ПТИ, повышение которых является основной причиной сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у крыс.

При исследовании показателей гемостаза у крыс отмечалось достоверное повышение всех показателей, кроме фибриногена, у животных контрольной группы по отношению к интактной группы.

Таким образом, в ходе проведенных исследований первые установлено, что экдистен помимо ярко выраженного гипогликемического свойства обладает способностью нормализовать показатели всех звеньев гемостаза, липидного обмена, состояние оксидантной и антиоксидантной систем, содержание ФВ, эндотелина -1, адипонектина, оксида азота и перексинитритов, а также активность металлопротеиназ, что позволяет рекомендовать его для лечения СД.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азимов Р. К. Патофизиология обмена монооксида азота. Метод. реком. / Р. К. Азимов, А. С. Комарин. - Ташкент, - 29 с.
2. Александрова Н.Т., Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Ли О.А. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе заболеваний почек // Тер. арх. – 2008. – №6. – С. 86-90.
3. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 204 с.
4. Антонеева И.И. Система перекисное окисление липидов – антиоксиданты в норме и патологии. – М., 2008. – С. 22-23.
5. Атаман Ю.А. Влияние аллоксанового сахарного диабета на содержание свободных адениновых нуклеотидов в стенках артерий и вен кроликов // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2008. – Т. 3, №2. – С. 15-18.
6. Ахрем А.А., Ковганко Н.В. Экдистероиды: химия и биологическая активность. – Минск: Наука и техника, 1989. – 327 с.
7. Ашихмина Т.Я., Володин В.В., Матаев С.И. Второе международное совещание по фитозекдистероидам (4-7 июля 2010 г., Сыктывкар, Россия) // Теорет. и прикл. экол. – 2012. – №1. – С. 4-5.
8. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
9. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Влияние метформина («Polfa») на показатели перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом 2 типа // Клин. фармакол. и терапия. – 2001. – №4. – С. 89-90.
10. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Учеб. пособие. – М.: Медицина, 2005. – 512 с.

11. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Современные вопросы классификации, диагностики и критерии компенсации сахарного диабета // Клин. медицина. – 2003. – №4. – С. 23-25.
12. Балтаев У.А. Фитоэкдистероиды – структура, источники и пути биосинтеза в растениях // Биоорганическая химия. – 2000.– Т. 26, №12. – С. 92-95.
13. Баранов В.Г. Экспериментальный сахарный диабет. – Л.: Наука, 1983. – 240 с.
14. Башкирова Ю.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и микроциркуляторные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа // Бюл. СО РАМН. – 2008. – №6. – С. 182-186.
15. Беляков Н.А., Чубриева С.Ю. Сахарный диабет как основной компонент патогенеза метаболического синдрома // Мед. акад. журн. – 2008. – № 1. – С. 116-127.
16. Бирюкова Е.В. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и улучшении прогноза сахарного диабета // Мед. совет. – 2017. – №3. – С. 48-53.
17. Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Рос. мед. журн. – 2001. – Т. 9, №2. – С. 67-71.
18. Бреговский В.Б., Залевский А.Г. Применение сулодексида при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. – 1998. – Т. 44, №4. – С. 16-18.
19. Бурлакова Е.Б. Роль липидов в процессе передачи информации в клетке // Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. – М., 1981. – 23 с.
20. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С. А. Бутрова // РМЖ. - 2001. - № 9(2). - С. 56-62.
21. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рос. мед. журн. – 2001. – №2. – С. 56-60.

22. Вербовой А.Ф. Метаболический синдром: Науч.-практ. пособие. – Самара: Волга-Бизнес, 2010. – 48 с.
23. Верткин А.Л. Роль современных сахароснижающих и антиоксидантных препаратов в фармакотерапии сахарного диабета 2-го типа и его осложнений // Леч. врач. – 2009. – №3. – С. 69-73.
24. Володин В.В., Матаев С.И. Эндостероид содержащие растения – источники новых адаптогенов // Вестн. биотехнологии. – 2011. – Т. 7, №2. – С. 52-59
25. Воробьева Е.Н. и др. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза // Рос. кардиол. журн. – 2010. – № 2. – С. 84-91.
26. Галстян Г.Р. Сахарный диабет 2 типа: инсулиновые аналоги и достижения целевой гликемии // Эндокринология столицы – 2010: Материалы 7-го Московского гор. съезда эндокринологов. – М., 2010. – С. 37.
27. Голиков П. П. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / П. П. Голиков, Н. Ю. Николаева, И. А. Гавриленко // Пат. физ. и эксп. тер. -2000. - № 2. - С. 6-9.
28. Гончарова Е.В., Петунина Н.А. Управление диабетом и современные возможности самостоятельного гликемического контроля // Мед. совет. – 2017. – №3. – С. 17-21.
29. Дедов И.И. Инсулинотерапия сахарного диабета 1 типа у детей и подростков: Современная тактика профилактики сосудистых осложнений. – М., 2005. – 44 с.
30. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Клебанов Е.М. Сахарный диабет: патогенез, классификация, диагностика и лечение: Пособие для врачей. – М., 2003. – 125 с.
31. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. Болезни органов эндокринной системы. – М.: Медицина, 2000. – 236 с.
32. Дедов И.И., Кураева Т.Л. Генетика сахарного диабета у детей и подростков. – М., 2003. – 116 с.

33. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков: Руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 160 с.
34. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – М.: Медицина, 2000. – 325 с.
35. Дедов И.И., Суркова Е.В. Сахарный диабет 1 типа. – М., 2005.– 205 с.
36. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – М.,2006. – 224 с.
37. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертония. – М.: МИА, 2006. – С. 39-52.
38. Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю. Таблетированные препараты для лечения сахарного диабета типа 2 // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 14, №26. – С. 50-54.
39. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция; Под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб, 2003. – 184 с.
40. Заводник И.Б., Дремза И.К., Лапшина Е.А., Чещевик В.Т. Сахарный диабет: метаболические эффекты и окислительный стресс // Биол. мембраны. – 2011. – Т. 28, №2. – С. 83-94.
41. Иванов В.В. и др. Влияние аллоксана на продукцию активных форм кислорода в изолированных адипоцитах крыс // Нейрогуморальные механизмы регуляции висцеральных органов и систем в норме и при патологии. – Томск: СибГМУ, 2009. – С. 80-82.
42. Исаев Э.И. и др. Содержание сиаловых кислот индивидуальных гликолипидов тканей в норме и при аллоксановом диабете у крыс // Пробл. эндокринол. – 1983. – Т. 29, №1. – С. 67-71 .
43. Камалов И.И. Лучевая диагностика патологических изменений поджелудочной железы и печени у больных сахарным диабетом, М- 2001 г. 14 с.

44. Карпов Ю.А. и др. Дисфункция артериального эндотелия и ее значение для оценки прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиоваскулярная терапия и проф. – 2010. – №2. – С.69-73.
45. Колуэлл Дж.А. Сахарный диабет: новое в лечении и профилактике. – М.: БИНОМ: Лаборатория знаний, 2007. – 288 с.
46. Коршунов Д. А. Влияние природных фосфолипидов и митохондриальных субстратов на перекисное окисление липидов и окислительное фосфорилирование в печени при экспериментальном токсическом гепатите / Д. А. Коршунов, В. А. Хазанов // Вятский мед. вестн. - 2007. - № 4. - С. 111-112.
47. Курмуков А.Г. и Сыров В.Н. Об анаболической активности фитостероидов эрдистерона, выделенного из *Raphanistrum cartamooides* (Wila) Jijia // Фармакология и токсикология. – 1976. №6.-с. 690-693.
48. Марков Х.М. Оксидативный стресс и дисфункция эндотелия // Пат. физиол. – 2005. – №4. – С. 5-9.
49. Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. – М.: Слово, 2006. – С.553.
50. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск, 2008. – 284 с.
51. Мисникова И.В., Древаль А.В., Ковалева Ю.А. Гликированный гемоглобин – основной параметр в контроле сахарного диабета // Сахарный диабет. – 2008. – №4. – С. 38-42.
52. Мкртумян А.М. и др. Молекулярно-генетические особенности, характер метаболизма глюкозы и функция эндотелия у больных метаболическим синдромом русской популяции // Сахарный диабет. – 2008. – №4. – С. 26-32.
53. Моргоева Ф.А., Строков И.А. Стратегия профилактики и лечения неврологических осложнений сахарного диабета // Рос. мед. журн. – 2003. – Т. 11, №63. – С. 342-346.

54. Насибуллин Р.С., Афанасьева Ю.Г. Изменение структуры фосфолипидов клеточных мембран под действием флавоноидов // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. – 2010. – №5. – С. 41-45.
55. Недосугова Л.В. Новые стратегии в лечении СД 2 типа // Рус. мед. журн. – 2004. – Т. 12, №12. – С. 732-737.
56. Пальчикова Н.А. и др. Влияние приема пробиотика «Биовестин-Лакто» на течение аллоксанового диабета и структуру слизистой оболочки толстой кишки у экспериментальных животных // Бюл. СО РАМН. – 2006. – №1 (119). – С. 67-71.
57. Панкин В.З. и др. Исследование антиоксидантных свойств цитопротекторного препарата триметазидина // Кардиология. – 2001. – №3. – С. 21-28.
58. Плеханова О.С., Соломатина М.А., Меньшиков М.Ю. и др. // Кардиология: Науч.-практ. журн. – 2006. – Т. 46, №9. – С. 47-56.
59. Поддубченко О.И. Организация оказания медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом 2-го типа // Справочник врача общ. практ. – 2017. – №4. – С. 10-14.
60. Саидов С. А. Моделирование метаболического синдрома Байгарин у кроликов / С. А. Саидов // Врачебн. дело. -- № 3. - С. 58 - 61.
61. Сидоренко Д.С. Включение 14С-глицина и 3Н-метионина в общие и цитоплазматические белки скелетных мышц крыс при дефиците инсулина и избытке глюкокортикоидных гормонов // Пробл. эндокринолог. – 1981. – Т. 27, №5. – С. 59-61.
62. Ситникова М. Ю. Фармакологическая защита эндотелия в рамках стандартной терапии хронической сердечной недостаточности// Бюлл. НИИ кардиологии им. В. А. Алмазова. - 2004. - Т. 2, № 1. - С. 101 - 108.
63. Скворцов В.В. и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения гиперкетонемической диабетической комы // Справочник врача общ. практ. – 2017. – № 7. – С. 41-48.

64. Сумбаев В. В. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс / В. В. Сумбаев, И. М. Ясинская // Совр. пробл. токсикол. - 2000. - № 3. - С. 3-7.
65. Сыров В.Н., Батырбеков А.А., Киличева Г.Х. Иммуномодулирующие свойства флавоноидов из флоры Среднеазиатского региона. – Ташкент, 2011. – 91 с.
66. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Пушкарев В.В., Ковзун Е.И., Пушкарев В.М. Молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и его осложнений. – Киев: Медкнига. – 2018. – 260 с.
67. Уоткинс П.Дж. Сахарный диабет. – М., 2006. – 66 с.
68. Хабриева Р.У. Руководство по проведению доклинических исследований новых лекарственных средств; – М., 2005. – 359 с.
69. Хюртер П. Книга о сахарном диабете 1 типа: Для детей, подростков, родителей и других. – М., 1992.– 134 с.
70. Чернов Ю.Н. и др. Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете и возможные пути фармакологической коррекции // Экспер. и клин. фармакол. – 2010. – №2. – С. 39-43.
71. Швецов М.Ю. и др. Инсулинорезистентность как ранний предиктор неблагоприятного течения хронической болезни почек недиабетической этиологии (Обзор литературы) // Нефрол. и диализ. – 2010. – №2. – С. 74-81.
72. Эльбекьян К.С. Особенности нарушения макро- и микро-элементного спектра сыворотки крови при экспериментальном сахарном диабете // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 221-224.
73. Эндокринология; Под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа, Б.Р. Уолкера и др. / Пер. с англ. Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеева. – М.: Рид Элсивер, 2009. – 176 с.
74. Adiguzel E., Hou G., Sabatini P.J., Bendeck M.P. Type VIII collagen signals via beta1 integrin and RhoA to regulate MMP-2 expression and smooth muscle cell migration // Matrix. Biol. – 2013. – Vol. 32, №6. – P. 32-41.

75. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta*, 344(1-2): p. 1-12., Wang, Y., L.Y. Xu, K.S. Lam, G. Lu, G.J. Cooper, A. Xu (2006) Proteomic characterization of human serum proteins associated with the fat-derived hormone adiponectin. *Proteomics*, 6(13): p. 38, 62-70.
76. Anderson S.S., Wu K., Nagase H. et al. Effect of matrix glycation on expression of type IV collagen, MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 by human mesangial cells // *Cell. Adhes. Commun.* – 1996. – Vol. 4, №2. – P. 89-101.
77. Antia B.S., Okokon J.E., Okon P.A. Hypoglycaemic effect of aqueous leaf extract of *Persea Americana* (Mill.) on alloxan induced diabetic rats // *Indian J. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 37. – P. 325-326.
78. Blaha K., Borsky J., Kasparova M., Steklacova A., Zajickova V., Pechova M., Matejova R., Kotaska K., Dostalova T. Concentrations of MMP-9 and TIMP-1 in lip tissue and their impact on cleft lip surgery healing // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech. Repub.* – 2013. – Vol. 157, №4. – P. 63-66.
79. Boquist L. Alloxan diabetes in mice: study of potentiating and antagonizing factors // *Diabetologia.* – 1977. – Vol. 13. – P. 383-389.
80. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54. – P. 161-162.
81. Bruun J.S., Lihn A.S., Madan A.K. et al. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of noneadipose cells in adipose tissue // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 286. – P. 83-94.
82. Buommino E., De Filippis A., Gaudiello F., Balato A., Balato N., Tufano M.A., Ayala F. Modification of osteopontin and MMP-9 levels in patients with psoriasis on anti-TNF-alpha therapy // *Arch. Dermatol. Res.* – 2012. – Vol. 304, №6. – P. 81-85.
83. Chambers M., Kirkpatrick G., Evans M., Gorski G., Foster S., Borghaei R.C. IL-4 inhibition of IL-1 induced Matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) expression in human fibroblasts involves decreased AP-1 activation via negative

crosstalk involving of Jun N-terminal kinase (JNK) // *Exp. Cell. Res.* – 2013. – Vol. 319, №10. – P. 398-408.

84. Chang Y.C., Chuang L.M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes: From molecular mechanism to clinical implication // *Amer.J.Transl. Res.*– 2010.– №2.– P.316-331.

85. Dass K., Ahmad A., Azmi A.S. et al. The influence of the magnesiumcontaining composition on magnesium balance, intensity peroxidation and activity of antioxidant enzymes in rats with acid-induced gastric ulcer // *Cancer. Treat. Rev.* – 2008. – Vol. 34, №2. – P. 122-136.

86. Dokken B.B., Saengsirisuwan V., Kim J.S. et al. Oxidative stress-induced insulin resistance in rat skeletal muscle: Role of glycogen synthase kinase-3 // *Amer.J.Physiol. Endocrinol.Metab.*– 2008.– Vol. 294.– P.E615-E621.

87. Dokken B.B., Saengsirisuwan V., Kim J.S. et al. Oxidative stress-induced insulin resistance in rat skeletal muscle: Role of glycogen synthase kinase-3 // *Amer.J.Physiol. Endocrinol.Metab.*– 2008.– Vol. 294.– P.E615-E621.

88. Dong D.M., Yao M., Liu B. et al. Association between the -1306C/T polymorphism of matrix metalloproteinases-2 gene and lumbar disc disease in Chinese young adults // *Europ. Spine J.* – 2007. – Vol. – P. 116.

89. Ebinuma H., Miida T., Yamauchi T., Hada Y., Hara K., Kubota N., Kadowaki T. Improved ELISA for selective measurement of adiponectin multimers and identification of adiponectin in human cerebrospinal fluid // *Clin. Chem.* – 2007. – Vol. 53, №8. – P. 541-544. (2004).

90. Egeblad M., Werb Z. Role of MMP-2 and MMP-9 in the development and prognosis of squamous cell head and neck carcinoma// *Nat. Rev. Cancer.* – 2002. – Vol. 2, №3. – P. 161-174.

91. Frankova J., Diamantova D., Vrbkova J., Ulrichova J. Influence of hydrogencalcium salts of oxidized cellulose on MMP-2, MMP-9 and TNF-alpha production and wound healing in non-healing wounds // *Acta Dermatovenerol. Croat.* – 2013. – Vol. 21, №4. – P. 219-223.

92. Hesse S., Schwippert B., Schultheiss H.P., Tschoepe D. Platelet activation in diabetic microangiopathy // *Europ. J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 27 (Suppl. 1). – P. 23.
93. Higashikata T., Yamagishi M., Higashi T., Nagata I., Iihara K., Miyamoto S., Ishibashi-Ueda H., Nagaya N., Iwase T., Tomoike H., Sakamoto A. Altered expression balance of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human carotid plaque disruption: results of quantitative tissue analysis using real-time RT-PCR method // *Atherosclerosis.* – 2006. – Vol. 185, №1. – P. 65-72.
94. Huang T.J., Luo X., Lu J., Chen J., Zuo C., Xiang Y., Yang S., Tan L., Kang J., Bi Z. IPL irradiation rejuvenates skin collagen via the bidirectional regulation of MMP-1 and TGF-beta1 mediated by MAPKs in fibroblasts // *Lasers Med. Sci.* – 2011. – Vol. 26, №3. – P. 381-387.
95. Imagawa A., Funahashi T., Nakamura T., Moriwaki M., Tanaka S., Nishizawa H., Sayama K., Uno S., Iwahashi H., Yamagata K., Miyagawa J., Matsuzawa Y. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes // *Diab. Care.* – 2002. – Vol. 25, №9. – P. 665-666.
96. Iranloye B.O. et al. Anti-diabetic and antioxidant effects of Zingiber Officinale on alloxan-induced and insulin-resistant diabetic male rats // *J. Physiol. Sci.* – 2011. – Vol. 26. – P. 89-96.
97. Jheng H.F., Tsai P.J., Guo S.M. et al. Mitochondrial dysfunction contributes to mitochondrial dysfunction and insulin resistance in skeletal muscle // *Mol. Cell. Biol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 309-319.
98. Jorns A. et al. Comparative toxicity of alloxan, N-alkylalloxans and ninhydrin to isolated pancreatic islets in vitro // *J. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 155. – P. 283-293.
99. Kishore U., Gaboriaud C., Waters P., Shrive A.K., Greenhough T.J., Reid K.B., Sim R.B., Arlaud G.J. C1q and tumor necrosis factor superfamily: modularity and versatility // *Trends Immunol.* – 2004. – Vol. 25, №10. – P. 51-61.

100. Kragh-Hansen U., Chuang V.T., Otagiri M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin // *Biol. Pharm. Bull.* – 2002. – Vol. 25, №6. –P. 695-704.
101. Kubota N., Yano W., Kubota T., Yamauchi T., Itoh S., Kumagai H., Kozono H., Minokoshi I.Y., Kadowaki T. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake // *Cell. Metab.* – 2007. – Vol. 6, №1. –P. 55-68.
102. Leinonen T., Pirinen R., Bohm J. et al. // His-Lowry O.H., Resebrough W.S., Farr L. Protein measurement with dolin reagent // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193, №4. – P. 265-275.
103. Lenzen S. et al. Alloxan derivatives as a tool for the elucidation of the mechanism of the diabetogenic action of alloxan // *Lessons from Animal Diabetes*; Ed. E. Shafrir. – Boston: Birkhauser, 1996. – P. 113-122.
104. Masaie H., Oritani K., Yokota T., Takahashi I., Shirogane T., Ujiie H., Ichii M., Saitoh N., Maeda T., Tanigawa R., Oka K., Hoshida Y., Tomiyama Y., Kanakura Y. Adiponectin binds to chemokines via the globular head and modulates interactions between chemokines and heparan sulfates // *Exp. Hematol.* – 2007. – Vol. 35, №6. –P. 947-956.
105. Montecucco F., Steffens S., Mach F. Insulin resistance: a proinflammatory state mediated by lipid-induced signaling dysfunction and involved in atherosclerotic plaque instability // *Mediators Inflamm.* – 2008. – P. 623.
106. Peake P.W., Shen Y., Walther A., Charlesworth J.A. Adiponectin binds C1q and activates the classical pathway of complement // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2008. – Vol. 367, №3. –P. 60-65.
107. Qiao L., Zou C., van der Westhuyzen D.R., Shao J. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57, №7. –P. 24-33.

108. Radjainia M., Wang Y., Mitra A.K. Structural polymorphism of oligomeric adiponectin visualized by electron microscopy // *J. Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 381, №2. – P. 419-430.
109. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish H.F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270 (45). –P. 46-49.
110. Semple R.K., Soos M.A., Luan J., Mitchell C.S., Wilson J.C., Gurnell M., Cochran E.K., Gorden P., Chatterjee V.K., Wareham N.J., O'Rahilly S. Elevated plasma adiponectin in humans with genetically defective insulin receptors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, №8. – P. 19-23.
111. Shimada K., Miyazaki T., Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease // *Clin. Chim. Acta.* – 2004. – Vol. 344, №1-2. – P. 1-12.
112. Sternficht M.D., Frost J., Ramsay M., Mia R., Moosa L., Musenge E., Tikly M. Differential gene expression of MMP-1, TIMP-1 and HGF in clinically involved and uninvolved skin in South Africans with SSc // *Rheumatology (Oxf.)*. – 2012. – Vol. 51, №6. – P. 49-52.
113. Taniguchi S., Ryu J., Seki M., Sumino T., Tokuhashi Y., Esumi M. Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs // *J. Orthop. Res.* – 2012. – Vol. 30, №5. – P. 673-678.
114. Tasaka Y. et al. Changes in plasma glucagon, pancreatic polypeptide and insulin during development of alloxan diabetes mellitus in dog // *Endocrinol. Jpn.* – 1988. – Vol. 35. – P. 399-404.
115. Tseng H.C., Lee I.T., Lin C.C., Chi P.L., Cheng S.E., Shih R.H., Hsiao L.D., Yang C.M. IL-1beta promotes corneal epithelial cell migration by increasing MMP-9 expression through NF-kappaB- and AP-1-dependent pathways // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, №3. – P. 579.