

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА С ЦЕЛЮ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

© 2009 Т.В. Уланова, В.И. Инчина, Е.В. Семенова, А.В. Семенов  
Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева  
Статья получена 15.09.2009 г.

Целью нашего исследования явилось изучение метаболической активности новых производных 3-гидроксипиридина (3-ГП) – фумарата 3-ГП и никотината 3-ГП при аллоксановом диабете с экзогенной гиперхолестеринемией у крыс. Исследуемые соединения были синтезированы на кафедре органической химии ГОУВПО МГУ им. Н.П. Огарева. В результате проведенного эксперимента у исследуемых соединений были выявлены гипогликемический и гипохолестеринемический эффекты.

Ключевые слова: *коррекция метаболических нарушений, сахарный диабет, антиоксиданты*

В современных условиях глобального ухудшения экологии отмечается отчетливый рост числа заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ, в частности сахарного диабета (СД). Распространенность СД среди населения различных стран колеблется от 2 до 6%. В России число больных составляет около 8 миллионов человек [1]. Несмотря на применяющуюся в настоящее время противодиабетическую терапию, ежегодно увеличивается число лиц, имеющих осложнения. Весомым компонентом, участвующим в формировании осложнений при СД, являются нарушения липидного обмена – дислипидемии [2]. Развитие дислипидемии связано с тем, что при СД нарушается поступление глюкозы в клетку инсулинзависимых тканей; снижается активность ключевых ферментов аэробного гликолиза и цикла Кребса, нарушается образование энергии, развивается гипоксия [3]. Дефицит инсулина и угнетение пентозного цикла метаболизма глюкозы нарушает синтез жира и способствует липолизу, в результате увеличивается количество жирных кислот и глицерина. Избыток свободных жирных кислот через повышенное образование Ацетил-КоА способствует повышенному образованию холестерина. В свою очередь гиперхолестеринемия, в сочетании с гипергликемией способствуют повышению уровня окислительного стресса при снижении активности антиоксидантной защиты. Возникающий при СД окислительный стресс

окислительный стресс способствует нарушению эндотелиальной функции сосудов, приводя к ухудшению их релаксации и тканевой перфузии, развитию гипоксии. Таким образом, метаболические нарушения и активация перекисного окисления липидов и обуславливают в конечном итоге развитие диабетических осложнений (нефропатий, ретинопатий, нейропатий и др.) [4].

Учитывая важную роль активации перекисного окисления липидов в патогенезе сахарного диабета и его осложнений, важным компонентом комбинированной терапии данной патологии являются препараты с антиоксидантной активностью. Рядом клинических исследований был установлен положительный эффект препаратов антиоксидантного типа действия, в частности производных 3-ГП-мексидола и эмоксипина. Предполагается, что и другие соединения из данной группы могут проявлять в разной степени те же эффекты, что и мексидол и эмоксипин, причем вероятен синтез соединений из данной группы с более выраженной биологической активностью при коррекции нарушений метаболизма у больных с СД. Это направление исследований является весьма перспективным и значимым в сфере клинической фармакологии [5, 6].

**Цель работы:** изучение возможности коррекции метаболических нарушений при сахарном диабете с помощью новых производных – фумарата 3-ГП и никотината 3-ГП.

**Материал и методы исследования:** исследование проведено на 80 белых крысах обоего пола, достигших половозрелости, массой 180-200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. СД моделировали однократным внутрибрюшинным введением аллоксана в дозе 135 мг/кг. Гиперхолестеринемию моделировали ежедневным введением холестерина в дозе 40 мг/кг и эргокальциферола в дозе 7500 ЕД/кг *per os* в течение 14 дней. Летальность

*Уланова Татьяна Вячеславовна, врач-интерн кафедры поликлинической терапии. E-mail: tatyana\_304@mail.ru*  
*Инчина Вера Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии. E-mail: vinchina@mail.ru*

*Семенова Елена Васильевна, аспирант. E-mail: Yelenadan@mail.ru*

*Семенов Александр Владимирович, кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии. E-mail: saleksandr@mail.ru*

при моделировании составила 40%. Через 14 суток после введения аллоксана животные были разделены на группы, по 5-6 крыс в каждой. 1-я – интактные крысы; 2-я – контрольная, крысы с диабетом и гиперхолестеринемией, которым перорально в течение 14 дней вводили 0,9% раствор NaCl в дозе 0,1 мл; крысы 3-й группы получали никотиновую кислоту в дозе 50 мг/кг *per os*; крысам 4-й группы вводили никотинат 3-ГП в дозе 50 мг/кг *per os*; 5-й – никотинат 3-ГП в дозе 50 мг/кг *per os* в комбинации с симвастатином в дозе 1 мг/кг *per os*; 6-й – симвастатин в дозе 1 мг/кг *per os*; крысы 7 –й группы мексидол в дозе 50 мг/кг *per os*; 8-й – фумарат 3-ГП дозе 50 мг/кг *per os*.

По окончании эксперимента животных декапитировали гильотинным способом под фторотановым наркозом. В крови животных определяли уровень глюкозы (глюкозооксидазным методом), общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), ЛПНП (используя наборы реактивов «Olvex»). Уровень ЛПОНП и ЛПВП рассчитывали по формулам: холестерин ЛПОНП=ТГ/2,18; холестерин ЛПВП=ОХ – холестерин ЛПОНП – холестерин ЛПНП.

Введение аллоксана приводило к развитию достоверной гипергликемии:  $4,33 \pm 0,41$  ммоль/л у интактных крыс и  $17,9 \pm 2,39$  ммоль/л в группе контроля. Достоверное снижение уровня глюкозы в сыворотке крови наблюдалось у животных получавших фумарат 3-ГП –  $8,4 \pm 1,2$  ммоль/л; в группе, получавших комбинацию симвастатин+никотинат 3-ГП –  $9,4 \pm 2,1$  ммоль/л и в группе, получавших никотинат 3-ГП –  $10,36 \pm 1,31$  ммоль/л, а группах, получавших никотиновую кислоту, симвастатин и мексидол наблюдалось снижение гликемии, однако недостоверное

Летальность в группах существенно варьировала: в контроле она составила 40%, в группе, получавшей никотиновую кислоту – 50%; в группе, получавшей симвастатин – 20%; в группах, получавших никотинат 3-ГП, никотинат 3-ГП + симвастатин, фумарат 3-ГП, мексидол и среди интактных животных – 0%.

Уровень ОХ в группе контроля составил  $2,13 \pm 0,48$  ммоль/л, что в 1,5 раза выше, чем у интактных крыс ( $1,44 \pm 0,47$  ммоль/л). Также было выявлено достоверное повышение уровня ТГ до  $0,81 \pm 0,3$  ммоль/л ( $0,32 \pm 0,11$  ммоль/л у интактных крыс) и холестерина ЛПНП до  $1,36 \pm 0,54$  ммоль/л ( $0,67 \pm 0,03$  ммоль/л у интактных животных). На фоне терапии никотиновой кислотой уровень ОХ составил  $1,6 \pm 0,48$  ммоль/л, ТГ –  $0,37 \pm 0,04$  ммоль/л, холестерина ЛПНП –  $0,91 \pm 0,02$  ммоль/л. На фоне монотерапии никотинатом 3-ГП уровень ОХ составил  $1,32 \pm 0,39$  ммоль/л, ТГ –  $0,63 \pm 0,08$  ммоль/л, холестерина ЛПНП –  $0,5 \pm 0,21$  ммоль/л. На фоне введения комбинации симвастатина и никотината 3-ГП уровень ОХ составил  $1,5 \pm 0,05$  ммоль/л, ТГ –  $0,69 \pm 0,12$  ммоль/л,

холестерина ЛПНП –  $0,59 \pm 0,14$  ммоль/л. На фоне монотерапии симвастатином уровень ОХ составил  $1,65 \pm 0,03$  ммоль/л, ТГ –  $0,54 \pm 0,05$  ммоль/л, холестерина ЛПНП –  $0,78 \pm 0,15$  ммоль/л. На фоне терапии фумаратом 3-ГП уровень ОХ составил  $1,45 \pm 0,22$  ммоль/л, ТГ –  $0,6 \pm 0,02$  ммоль/л, холестерина ЛПНП –  $0,6 \pm 0,1$  ммоль/л. На фоне введения мексидола уровень ОХ составил  $1,37 \pm 0,15$  ммоль/л, ТГ –  $0,74 \pm 0,16$  ммоль/л, холестерина ЛПНП –  $0,78 \pm 0,15$  ммоль/л. Достоверных изменений уровней ЛПВП и ЛПОНП в группах обнаружено не было.

Таким образом, максимальное снижение уровня ОХ наблюдалось на фоне монотерапии никотинатом 3-ГП и на фоне введения комбинации симвастатина и никотината 3-ГП на 38 и 30% соответственно. Тогда как на фоне монотерапии симвастатином уровень ОХ снижался лишь на 23%. На фоне терапии фумаратом уровень ОХ также достоверно снижался на 32%. Максимальное снижение ТГ наблюдалось на фоне терапии никотиновой кислотой. Новые производные 3-ГП (никотинат 3-ГП, никотинат в комбинации с симвастатином и фумарат 3-ГП оказывают сопоставимое с симвастатином снижение уровня ТГ на 22, 15 и 26% соответственно; также никотинат 3-ГП, никотинат 3-ГП в комбинации с симвастатином и фумарат 3-ГП вызывают достоверное снижение холестерина ЛПНП на 63%, 57% и 58% соответственно.

Для максимальной полноты исследования были введены новые критерии оценки эффективности исследуемых препаратов – по их влиянию на внешние признаки, отражающие состояние внутренних метаболических процессов. Производилась оценка следующих внешних признаков: состояние шерстки животных, упитанность и уровень двигательной активности. Была разработана условная оценочная шкала, где каждому признаку были присвоены определенные баллы, в зависимости от характеристики признака (табл. 1).

По результатам оценки внешних объективных данных было установлено, что наиболее благотворное влияние на общее состояние белых крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом, а значит и на метаболические процессы в организме подопытных животных оказали никотинат 3-ГП в дозе 50 мг/кг (оценочный балл  $8,2 \pm 0,26$  из 9,00 возможных), фумарат 3-ГП в дозе 50 мг/кг ( $8,0 \pm 0,36$ ), никотинат 3-ГП в дозе 50 мг/кг в/м в комбинации с симвастатином в дозе 1 мг/кг *per os* ( $7,7 \pm 0,74$ ), мексидол в дозе 50 мг/кг ( $7,7 \pm 0,74$ ) и симвастатин в дозе 1 мг/кг *per os* ( $7,5 \pm 0,25$ ); а оценочный балл в группе никотиновой кислоты ( $4,50 \pm 0,74$ ) сравним с таковым в контрольной группе ( $3,33 \pm 0,21$ ), кроме того, летальность в этой группе составила 50%.

Таблица 1. Критерии оценки внешних признаков подопытных животных

Признак	Количество баллов		
	1	2	3
состояние шерстки животных	неудовлетворительное (шерстка тусклая, взъерошенная)	удовлетворительное (шерстка тускловатая, неровная)	хорошее (шерстка гладкая, блестящая)
упитанность животных	низкая	умеренная	повышенная
уровень двигательной активности животных	низкий (животные вялые, адинамичные, не предпринимают попыток вылезти из клетки, при манипуляциях оказывают незначительное сопротивление)	умеренный (животные умеренно подвижны, при манипуляциях оказывают значительное сопротивление)	высокий (животные активные, подвижные, предпринимают многократные попытки вылезти из клетки)

**Вывод:** новые производные 3-ГП (никотинат и фумарат в дозах 50 мг/кг) оказывают выраженное корригирующее действие при метаболических нарушениях на фоне аллоксанового диабета с экзогенной гиперхолестеринемией, достоверно снижая уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, а также уровень глюкозы в сыворотке крови подопытных животных, что обуславливает более высокую выживаемость и более высокие баллы оценки внешнего состояния подопытных животных в группах, получавших исследуемые соединения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Amos, A.* The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010 / *A. Amos, D. McCarly, P. Zimmet* // *Diabet Med.* – 1997. – № 14. – P. 1-5.
2. *Prescott, S.* *Diabetologia* / *S.Prescott et al.* // *Diabet Med.* – 1997. – P. 111-112.
3. *Клебанова, Е.М.* Применение формина (метформина) при метаболическом синдроме и сахарном диабете типа 2 / *Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкин* // *Ремеднум.* – 2006. – № 3. – С. 16-20.
4. *Kannel, W.* Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension / *W. Kannel* // *J Hum Hypertens.* – 2000. – V. 14, № 2. – P. 83-90.
5. *Беляев, А.Н.* Влияние внутриартериального введения мексидола на интенсивность процессов липопероксидации при осложненных формах диабетической стопы / *А.Н. Беляев* [и др.] // *Материалы Всеросс. науч.-практ. конф., посв. памяти проф. Я.В. Костина «Человек, общество, лекарство»* Саранск, 20-21 окт. 2005 г., – Саранск: Копи-центр «Референт», 2005. – С. 112-113.
6. *Мохова, О.И.* Антиоксиданты в лечении диабетической ретинопатии у пожилых / *О.И. Мохова* // *Клин. геронтол.* – 2001. – № 8. – С. 43-44.

## USING OF NEW 3-HYDROXIPYRIDINE DERIVATIVES WITH THE PURPOSE OF CORRECTION THE METABOLIC DISTURBANCES AT DIABETES MELLITIS

© 2009 T.V. Ulanova, V.I. Inchina, E.V. Semenova, A.V. Semenov  
Mordovian State University named after N.P. Ogaryov  
Article is received 2009/09/15

The purpose of our research was studying the metabolic activity of new 3-hydroxypyridine derivatives - 3-HP fumarate and 3-HP nicotinate at alloxan diabetum with an exogenous hypercholesterinemia at rats. Investigated compounds have been synthesized on faculty of organic chemistry Mordovian State University named after N.P. Ogaryov. As a result of the lead experiment at investigated compounds there have been revealed hypoglycemic and hypocholesterinemic effects.

Key words: *correction of metabolic disturbances, diabetes mellitis, antioxidants*

*Tatyana Ulanova, Intern at the Faculty of Polyclinic Therapy. E-mail: tatyana\_304@mail.ru*  
*Vera Inchina, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Pharmacology Department. E-mail: vinchina@mail.ru*  
*Elena Semenova, Graduate Student. E-mail: yelenadan@mail.ru*  
*Alexander Semenov, Candidate of Chemistry, Associate Professor at the Organic Chemistry Department. E-mail: salexan@mail.ru*