

Влияние арбидола на перекисное окисление липидов у больных сахарным диабетом

Н.И. Фадеева, М.И. Балаболкин, Г.Г. Мамаева, Р.Г. Глушков, Т.А. Гуськова, А.П. Князева

Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАМН И.И.Дедов) РАМН, Москва

Установлена важная роль неферментативного свободнорадикального окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе сахарного диабета (СД) и ангиопатий. У больных СД 1 и 2 типов отмечается усиление ПОЛ [1, 3, 4, 11, 14, 17]. Нарушение антиоксидантной защиты при СД может играть существенную роль в его осложнении. Резкое увеличение уровня продуктов аутоокисления у больных СД коррелирует с тяжестью сосудистых осложнений [13]. Уже в начальных стадиях заболевания усиление ПОЛ происходит на фоне компенсаторного повышения ферментативного звена системы антиоксидантной защиты [10].

Система "ПОЛ - антиоксидант" в норме сбалансирована и функционирует по принципу обратной связи; постоянный уровень антиокислительной активности - один из основных показателей нормального гомеостаза [12]. Недостаточность системы антиоксидантной защиты при СД приводит к индукции ПОЛ, токсичные продукты которого приводят к изменению липидно-белковых связей, прочности комплекса ферментов и макромолекул мембран, нарушению клеточного метаболизма [16].

Применение препаратов антиоксидантного действия в комплексной терапии СД и его сосудистых осложнений оказывает протекторное действие, ограничивая интенсивность ПОЛ. Ряд фармакологических средств, таких как противовоспалительные препараты [5], спазмолитики [26], антисептики, антигистаминные, витамины [22], а также некоторые противовирусные препараты [20], обладают этой способностью.

Представляет интерес высокоэффективный противовирусный препарат [арбидол 1-метил-2-фенилтиометил-3-карбоэтокси-4-(диметиламинометил)-5-окси-6-броминдол гидрохлорид моногидрат], обладающий также иммуностимулирующим действием [30].

Наличие у арбидола антиоксидантных свойств [7] является своеобразной ловушкой для перекисных соединений [24].

Целью настоящей работы было изучение влияния препарата арбидола на систему ПОЛ и антиоксидантной защиты у больных СД 2.

Объем исследований

Под наблюдением находился 31 человек в возрасте от 39 до 70 лет; 21 женщина и 10 мужчин. Длительность заболевания диабетом от 1 года до 20 лет. Все больные получали терапию сахароснижающими препаратами, доза которых на протяжении наблюдения не менялась. Все больные имели проявления периферической нейропатии без трофических нарушений. У 6 больных выявлена микроальбуминурия, у 5 - ретинопатия 1 стадии, у 1 больного II стадии.

Больные получали арбидол в дозе 0,1 г (1 таблетка) в день в течение 6 нед. Исследование проводилось до и после проведения терапии арбидолом.

Исследовались следующие показатели: индекс массы тела (ИМТ), гликированный гемоглобин (HbA1c), вибрационная чувствительность, уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, показатели системы гемостаза (активированное время рекальцификации - АВР, активированное парциальное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), тромбиновое время (ТВ); тромбоэластограмма; уровень фибриногена; фибринолитическая активность.

Интенсивность ПОЛ оценивалась по содержанию малонового диальдегида (МДА), активности супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП). Обязательной была консультация окулиста-эндокринолога.

Определение биохимических показателей сыворотки крови проводилось на анализаторе Abbot Spectrum (фирма "Abbot Laboratories", США) в лаборатории ЭНЦ РАМН, определение показателей системы гемостаза на коагулометре фирмы "Schnitger und Gross" (Германия) и тромбоэластографе фирмы "Hellige" (Германия). Концентрацию МДА определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой [19], активность СОД измеряли по реакции восстановления нитросинего тетразолия, ак-

тивность ГП в эритроцитах определяли по методу Paglia и Valentine [33].

Результаты и их обсуждение

У больных СД, получавших препарат арбидол, отмечалось значительное высокодостоверное ($p < 0,001$) снижение уровня МДА по сравнению с исходными данными (табл.1), высокодостоверное ($p < 0,001$) повышение уровня СОД.

Таблица 1

Показатели ПОЛ и антиоксидантной системы у больных СД 2 типа, принимавших арбидол			
Время обследования	МДА, нмоль/мл	СОД, ед/мл	ГП, ед/л
До начала приема препарата	6,08±0,20	148,74±8,04	6285,87±465,95
Через 6 нед после начала приема арбидола	4,15±0,25	184,66±6,83	6012,90±326,32

В проведенных ранее исследованиях выявлено, что у арбидола коэффициент ингибирования индуцируемой ионами двухвалентного железа хемолюминесценции липопротеидов яичного желтка в 54 раза выше аналогичного коэффициента антиоксиданта эмоксипина [7]. Наличие у арбидола антиоксидантных свойств подтверждается также метаболизмом препарата в организме до соответствующих первичных и вторичных продуктов окисления по атому серы [24]. Учитывая связь внутриклеточной СОД с интерфероновой защитой, можно говорить о важности сочетания интерферониндуцирующей и антиоксидантной активности в механизме терапевтического действия препарата [8, 32].

Изначально сниженная активность СОД у больных СД (норма 164-240 ед/мл) нормализуется после курса приема арбидола. Активность ГП не претерпевает достоверных изменений.

Выявлено положительное влияние арбидола на показатели липидного обмена: увеличение уровня ЛПВП, снижение содержания агрессивных ЛПНП и ТГ (табл. 2) и гликированного гемоглобина.

Обращает на себя внимание снижение протромбинового индекса на 4%, а также статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение тромбинового времени и снижение уровня фибриногена.

Активация процессов ПОЛ и снижение антиокислительной активности способствуют нарушению сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, фибринолитического звеньев гемостаза и повышению агрегации форменных элементов крови [15, 25, 26, 28, 6], что в свою очередь приводит к увеличению вязкости крови, утолщению базальной мембраны сосудистой стенки, замедлению кровотока на уровне мелких и средних сосудов, нарушению реологических свойств крови, ухудшению микроциркуляции [18, 23, 26, 29, 30].

При анализе динамики сосудистых изменений у 5 больных с непролиферативной стадией ретинопатии под влиянием арбидола отмечались стабилизация процесса, нормализация калибра капилляров.

У 87% больных выявлено улучшение вибрационной чувствительности, многие больные отмечали уменьшение болей в ногах, парестезий. У 1 больного из 31 отмечались неприятные ощущения в эпигастриальной области, возможно не связанные с приемом препарата [9]. В настоящее время арбидол не имеет противопоказаний к применению [2, 21, 23].

Выводы

1. У больных СД 2 типа, принимавших арбидол по 0,1 г в сутки в течение 6 нед, выявлено снижение активации процессов ПОЛ и усиление системы антиоксидантной защиты.

2. На фоне приема арбидола выявлена тенденция к нормализации показателей липидного обмена и системы гемостаза.

Таблица 2

Влияние арбидола на основные биохимические показатели крови у больных СД 2 типа (M±m)					
Время обследования	ОХ, ммоль/мл	ТГ, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	НbA1c, %
До начала приема препарата	6,14±0,21	2,96±0,35	1,12±0,04	3,76±0,18	7,89±0,26
Через 6 нед после начала приема арбидола	6,03±0,32	2,32±0,35	1,26±0,05	3,43±0,20	7,34±0,21

Литература

1. Балашова Т.С., Голега Е.Н., Рудько И.А. и др. // Пробл.эндокр.-1994-№3-с.12-15
2. Беляев А.Л., Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н. и др. // Вестник РАМН 1996№8 с.34-37
3. Бобырева Л.Е. // Фундаментальные и клинические аспекты современной реабилитации-Полтава 1995-с.155
4. Бобырева Л.Е. // там же-с.157
5. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. // Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР, т.29 Москва (1991), с.252
6. Геных С.Н., Шевчук В.С., Пидуфалый В.Р., Карась Г.М. // Врач.дело-1989-№2-с.1-5
7. Глушков Р.Г., Гуськова Т.А., Голиков П.П. и др. // Хим.-фарм. Журнал 1996№1 с.3-5
8. Гуськова Т.А. // Тезисы докл. IV Российский нац. конгресс "Человек и лекарство" 1997 с.256
9. Гуськова Т.А. // Хим.-фарм. журнал 1990№7 с.10-15
10. Дедов И.И., Горелышева В.А., Романовская Г.А. и др. // Пробл.эндокр.-1992-№6-с.32-33
11. Дедов И.И., Токмакова А.Ю., Бухман А.И. // Пробл.эндокр.-1993-№3-с.11-13
12. Долина О.А., Галеев Ф.С., Фархутдинов Р.Р. // Анест. и реаниматология-1987-№5-с.71-75
13. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии-М.-1989
14. Ефимов А.С., Науменко В.Г. // Пробл.эндокр.-1985-№1-с.6-9
15. Ефимов А.С., Плешанов Е.В., Гогина И.Ф. // Пробл.эндокр.-1988-т.34 №2-с.13-15
16. Зелинский Б.А., Власенко М.В. // Пробл.эндокр.-1990-т.36№1-с.37-40
17. Зубкова С.Т. // Национальный конгресс геронтологів, геріатрів України, 2-й тези доповідей-Київ 1994-41-с.271
18. Касимова Г.М., Мирталипов Д.Т., Абидов А.А. и др. // Вопр. мед. химии - 1989-т.35 №3 - с.42-47
19. Коробейников О.Н. // Лаб. дело - 1989 - №7 - с.8-10
20. Кудрин А.Н., Смоленский В.В., Коган А.Х. и др. // Кардиология, 28(7), 115-121
21. Обросова-Серова Н.П., Бурцева Е.И., Невский И.М. и др. // Вопросы вирусологии-1991-№5-с.380-381
22. Петрусевич Ю.М., Славинский Я.С., Сб. "Сверхслабые свечения в биологии", т.39, Наука, Москва (1972), с.60-67
23. Феклисова Л.В., Щебекова В.М., Слепушкин А.Н. и др. Новые лек. Препараты. 1995 №3 - с.19-22
24. Chistyakov V.V., Yermachenkov I. A., Golovanova I.V. // Khim.-Farm. - 1993, 27 (9), p. 11.
25. Ernst E. // Munch Med Wschr - 1982-Bd124 N19-s.473
26. Goebel K.M., Lanser K.G. // Biomed. Biochim. Acta - 1983 - Vol. 42 № 11-12-p.102-106
27. Halliwell B., Gutteridge J. M.S. and Cross C.E. // J. Lab. Clin. Med. 119 (6), 598-620 (1992)
28. Janken H.U. Thrombozyten funktion bei diabetischer .Angiopathologie- Stuttgart, New York - 1983.
29. Mc. Millan D.E. // Diabetologia-1983-Vol .24- N5, p.-308-310
30. Mc. Millan D.E., Utteback N.G., Puma J. L. // Diabetes-1978-Vol. 27, N 9, p. 895-901
31. Nikolaeva I.S., Guskova T.A., Peters V.V. et al/ 5-th Interscientific conference antiinflammation, antireumatic, analgetics, immunomodulation drugs. 25-28 april, Geneva(1993) Abstr. N 73.
32. Nikolaeva I.S., Guskova T.A. // 8-th Intern. Congr. Chemother. (June 27-July 2, Stockholm), 1993, Abstr. 263.
33. Paglia D.E. and Valentine W.N. // J. Lab. Clin. Med. - 1967(70), p. 158.