

## **ВПЛИВ ТЕРАПІЇ ГЛІМЕПРИДОМ НА МЕМБРАНОСТАБІЛІЗАЦІЙНІ ФАКТОРИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ**

Коряк В.В., Пасієшвілі Т.М.

Харківський національний медичний університет, Україна

Історія лікування цукрового діабету (ЦД) налічує майже столітній період, коли вперше Фредерік Бантинг у 1922 році довів, що в лікуванні цукрового діабету треба використовувати інсулін. Це відкриття, незважаючи на тривалий період спостереження за цими хворими, дозволило не тільки констатувати факт наявності хвороби, але й дало можливість її лікувати.

Декілька пізніше було встановлено наявність двох форм ЦД, що спонукало науковців до пошуку нових лікарських препаратів. Однією з таких груп, що призначають при ЦД 2 типу є препарати сульфонілсечовини. Появу в реєстрі лікувальних заходів цих препаратів при ЦД пов'язують з випадковим відкриттям їх гіпоглікемічної дії при призначенні антибактеріальних сульфаніламідних препаратів хворим з інфекційними захворюваннями.

На теперішній час визнано три покоління таких препаратів, серед яких найбільш вживаним є препарат третього покоління - амарил (глімепирид). Дію похідних сульфонілсечовини пов'язують, головним чином, зі стимуляцією бета-клітин підшлункової залози (панкреатичний ефект), що призводить до мобілізації та посилення викиду ендогенного інсуліну. Тобто, дія таких препаратів може відбуватися за умов наявності в підшлунковій залозі функціонально активних  $\beta$ -клітин. На мембрані останніх означені похідні зв'язуються зі специфічними рецепторами, які асоційовані з АТФ-залежними калієвими каналами.

В протилежність іншим похідним сульфонілсечовини амарил має зв'язок з калієвими каналами, які поєднані з білком, що забезпечує транспорт калію. Тобто така взаємодія призводить до закриття калієвих каналів бета-клітин. Підвищення концентрації іонів  $K^+$  в клітині сприяє деполяризації мембрани, відкриттю

потенціал-залежних  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів, збільшенню внутрішньоклітинного вмісту іонів кальцію. Результатом цього є вихід інсуліну з бета-клітин. В той же час можна стверджувати, що даний механізм дії препарату має на увазі не тільки роботу калій-натрій-кальцієвого насосу, але й стан клітинної мембрани, як основного поля розгортання дії.

Є доведеним, що всі процеси в організмі людини, незалежно від етіологічного фактору та особливостей патогенезу, перш за все, мають залежність від стану клітинної мембрани. Складовою клітинної мембрани є жирні кислоти, зміни в співвідношеннях яких можуть стати тим фактором, що сприяє тривалому перебігу захворювання, його хронізації та формуванню ускладнень. Її оновлення, участь в запальній реакції та руйнування відбувається через систему вільнорадикального окиснення та антиоксидантний захист. «Відповідь» мембрани на патологію характеризується збільшенням продукції реактогенних вільних радикалів, ураженням ліпідно-білкової основи біомембран з порушенням функціональної активності імунокомпетентних клітин, ендотеліоцитів і клітин крові [7,12].

До складу ліпідів клітинної мембрани входять жирні кислоти (ЖК), які за своєю хімічною структурою розділяються на насичені (НЖК) (мають тільки одинарні зв'язки між атомами вуглероду) і ненасичені (ННЖК): мононенасичені (МНЖК) (з одним подвійним зв'язком) та поліненасичені (ПНЖК) (з двома та більше подвійними зв'язками). Синтез ЖК відбувається в печінці, жировій тканині, стінці кишечника, легенях, нирках, судинах, речовині головного та кістковому мозку. ЖК синтезуються в організмі з продуктів розпаду вуглеводів, а також надходять з їжею, особливо це відбувається з незамінними кислотами (лінолевою,  $\alpha$ -ліноленою та арахідоною) [5,6,12]. Зміни складу ЖК у фосфоліпідах (ФЛ) мембран стають причиною порушення її важливих параметрів: розчинність, мікрів'язкість та забезпечення функціональної активності інтегрованих протеїнів. Це стосується рецепторів, систем передавання сигналу до цитозолу, активності транспортерів і піноцитозу. Кожна молекула ФЛ має два залишки ЖК – насичений і ненасичений, які володіють термодинамічними

перетвореннями. Двошарова структура з НЖК визначає ригідну фазу; а структури з ННЖК навпаки, утворюють більш рідинну фазу. При цьому збільшення кількості подвійних зв'язків в ЖК більш значно змінює властивості біомембрани. Окрім того, сталий ліпідний дисбаланс, який виникає при тривалій дії патогенного фактору, може порушувати специфічні функції клітин та сприяти розвитку хронічного патологічного процесу [9,11].

Тобто є доведеним, що розвиток ЦК 2 типу відбувається на тлі порушень ліпідного обміну, що обумовлено метаболічними змінами в організмі, надлишковою вагою та порушенням стану клітинної мембрани. Такі зміни обумовлюють призначення лікарських засобів, які впливають на ліпідний обмін та сприяють корекції даних порушень.

**Мета роботи:** визначити стан жирнокислотного спектру крові у хворих на ЦД 2 типу та вивчити можливість впливу на ці показники похідного сульфанілсечовини амарилу.

**Матеріали і методи дослідження.** В роботі брало участь 35 хворих на ЦД 2 типу, серед яких 13 осіб мали компенсований перебіг захворювання та 22 знаходилися в стадії субкомпенсації. Середній вік хворих складав  $44,6 \pm 6,1$  років, переважали жінки – 65,7%; тривалість захворювання була в межах 3-15 років. Ускладнення захворювання відповідали діабетичній мікро- та макроангіопатії. При цьому до роботи не залучали пацієнтів з ураженням нирок та судинними катастрофами (перенесеним інфарктом міокарда або інсультом). Показники норми були отримані у 20 практично здорових осіб аналогічного віку та статі.

Трофологічний стан оцінювали за індексом маси тіла - ІМТ (формула Кетле), що дозволило визначити надлишкову вагу у 6 хворих (17,1%), ожиріння 1 ст. – у 16 осіб (45,7%) та ожиріння 2 ст. – у 13 випадках, що склало 37,2%.

Стан вуглеводного обміну визначали за показниками рівню глюкози в сироватці крові натщесерце, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) - глюкозооксидантний метод (набір реактивів «Діабет-тест») та вмісту

імунореактивного інсуліну - імуносорбентний сендвіч-метод (набір реактивів DRG, Німеччина).

Вміст ЖК в сироватці крові, сумарне значення насичених (НЖК), ненасичених (ННЖК) і поліненасичених (ПНЖК) жирних кислот визначали методом С.Г.Гичка і співавт. [2].

Статистична обробка отриманих результатів проводилась на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійних програм «Microsoft Excel» і «Statistica 6.0».

В терапії захворювання використовували амарил. Встановлено, що препарат амарил належить до третього покоління похідних сульфанілсечовини. Окрім панкреатичного ефекту (стимуляція бета-клітин) він посилює чутливість жирової та м'язової тканин до дії інсуліну (поза панкреатичний ефект).

Діюча речовина амарилу – глімепірид – швидко відходить та поєднується з бета-клітинним білком. На відміну від інших похідних цієї групи стимулюючий ефект на бета-клітини зменшено, що профілактує розвиток гіпоглікемії. Тобто, позапанкреатичний ефект амарилу призводить до зниження інсулінорезистентності та оказує дуже помірний впливу на серцево-судинну систему – практично не блокує вплив на АТФ-залежні калієві канали міоцитів серця; зберігає можливість метаболічної адаптації кардіоміоцитів до ішемічних умов, що дозволяє приймати його особам з ІХС. Також амарил блокує печінкову продукцію глюкози за рахунок підвищення вмісту в гепатоцитах фруктозо-2,6-бісфосфату (останній також блокує глюконеогенез). Підвищується активність специфічної глікозил-фосфатиділінозитол-фосфоліпази С, за рахунок чого корелюється глікогенез і ліпогенез. Окрім того, амарил володіє антиагрегантним, антиатерогенним та антиоксидантним ефектами. Така різноспрямована дія препарату зумовлює його використання у хворих на ЦД 2 типу.

**Результати та їх обговорення.** При дослідженні показників вуглеводного обміну було встановлено, що рівень глюкози натщесерце в середньому по групі складав  $8,7 \pm 0,9$  ммоль/л ( $p < 0,05$  по відношенню до норми). Причому коливання даного показника в залежності від стадії ожиріння визначено не було, що, мабуть, пов'язано з невеликою кількістю хворих, що прийняло участь в дослідженні.

Рівень імунореактивного інсуліну натщесерце дорівнював 32 мМЕ/л. При цьому він мав пряму кореляційну залежність від індексу маси тіла (ІМТ) -  $r=0,63$ ,  $p<0,05$ . Також було визначено, що захворювання супроводжувалося збільшенням показника НbA1c ( $8,4\pm 0,2\%$  проти контролю  $4,57\pm 0,12\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Одночасно проведено визначення вмісту 9 найбільш інформативних ЖК. Основною ЖК тригліцеридів жирової тканини і фосфоліпідів є пальмітинова кислота, яка в найбільшій кількості синтезується в організмі, тому всі зміни в кількості ЖК порівнюють з нею (табл.1).

Таблиця 1. Вміст окремих ЖК в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу

ЖК (%)	Основна група (n=32)	Контрольна група (n=20)
C <sub>14:0</sub> міристинова	4,9 ± 0,2	-
C <sub>15:0</sub> пентодеканова	2,4 ± 0,1	-
C <sub>16:0</sub> пальмітинова	23,1 ± 1,4*	41,9±0,9
C <sub>17:0</sub> маргарінова	1,4 ± 0,12	-
C <sub>18:0</sub> стеаринова	7,2 ± 0,2*	15,1 ± 1,1
C <sub>18:1</sub> олеїнова	15,1± 0,8*	24,2 ± 0,6
C <sub>18:2</sub> лінолева	29,0 ± 1,1*	16,0 ± 1,4
C <sub>18:3</sub> ліноленова	1,2 ± 0,1	-
C <sub>20:4</sub> арахідонова	12,1 ± 0,4*	2,8±0,3

Примітка: P<0,05 при порівнянні з аналогічними показниками контролю.

Встановлено, що рівень основної пальмітинової кислоти значно зменшувався, що, ймовірно, призводило до розбалансування структури клітинної мембрани, її нестабільності та нестійкості до дії патологічного агента.

Тобто виникали умови до хронічного перебігу захворювання та посилення апоптозу. Одночасно реєстрували підвищення вмісту арахідонової та лінолевої кислот, як результат деструкції лецитинової фракції фосфоліпідів сироватки крові. В такому разі виникає можливість до порушення синтезу ейкозаноїдів (простагландинів, простацикліна, тромбоксана, лейкотриєнів), що впливає на дистанційну регуляцію гомеостатичних процесів. В той же час відбувалося зниження вмісту стеаринової і олеїнової ЖК, що призводило до збільшення насиченості ліпідного комплексу.

Сумарне значення показників спектру жирних кислот крові також характеризувалося достеменними змінами у хворих на ЦД 2 типу (табл.2).

Таблиця 2. Сумарний вміст показників жирних кислот сироватки крові у хворих, що були обстежені

Показники (%)	Основна група (n=32)	Контрольна група (n=20)
Σ НЖК	42,8 ± 1,8*	57,0 ± 1,3
Σ ННЖК	56,5 ± 2,1*	43,0 ± 1,3
Σ ПНЖК	39,8 ± 1,8*	18,8 ± 1,4

Примітка: P<0,05 при порівнянні аналогічних показників з контролем

Таким чином, сумарні зміни в показниках спектру жирних кислот крові у хворих на ЦД 2 типу характеризувалися підвищенням рівня ненасиченості і суми ПНЖК, що було обумовлено активізацією процесів ПОЛ в реакції «респіраторного вибуху». Цей феномен, в свою чергу, можна розглядати як універсальний механізм ураження клітинних мембран. В такому разі поряд з хронічним перебігом патології та прискоренням апоптозу, ймовірно, відбувається зміна виразності відповіді організму на подразнювач.

В лікуванні означених осіб було використано амарил в дозі 4 мг. Повторне дослідження ЖК було проведено через 3 місяці лікування (табл.3).

Таблиця 1. Вміст окремих ЖК в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу

ЖК (%)	Основна група		Контрольна група (n=20)
	до лікування (n=32)	після лікування (n=21)	
C <sub>14:0</sub> міристинова	4,9 ± 0,2	4,4±0,3	-
C <sub>15:0</sub> пентодеканова	2,4 ± 0,1	2,2±0,1	-
C <sub>16:0</sub> пальмітинова	23,1 ± 1,4*	32,1±1,5	41,9±0,9
C <sub>17:0</sub> маргарінова	1,4 ± 0,12	1,2±0,1	-
C <sub>18:0</sub> стеаринова	7,2 ± 0,2*	12,1±0,2	15,1 ± 1,1
C <sub>18:1</sub> олеїнова	15,1± 0,8*	18,1±0,8	24,2 ± 0,6
C <sub>18:2</sub> лінолева	29,0 ± 1,1*	23,1±0,9	16,0 ± 1,4
C <sub>18:3</sub> ліноленова	1,2 ± 0,1	1,0±0,1	-
C <sub>20:4</sub> арахідонова	12,1 ± 0,4*	9,2±0,2	2,8±0,3

Примітка: P<0,05 при порівнянні аналогічних показників до лікування

Одночасно відзначені зміни в сумарних показниках ЖК. Так,  $\Sigma$  НЖК збільшилася до 49,1±3,3%, а показники  $\Sigma$  ННЖК та  $\Sigma$  ПНЖК мали тенденцію до зниження до 50,8±2,2% та 30,1±1,6% відповідно.

Тобто було встановлено, що призначення амарилу в терапії ЦД 2 типу позитивно впливало на показники ЖК спектру крові, що може забезпечити покращенню загального стану хворих, профілактику ускладнень захворювання та контроль за його перебігом.

**Висновки.** Перебіг ЦД 2 типу супроводжується змінами в показниках жирнокислотного спектру крові, що провокує поразку клітинної мембрани та, таким чином, прогресування ЦД за рахунок активації ПОЛ та прискорення апоптозу. Зміни в співвідношенні окремих ЖК сироватки крові сприяють

зменшенню поверхневого натягу клітинної мембрани, тим самим її нестійкості до дії патологічних чинників.

При ЦД 2 типу відбувається збільшення вмісту арахідонової та лінолевої кислот, а також рівня насиченості і суми ПНЖК, що негативно впливає на утворення ейкозаноїдів, які розглядають в якості медіаторів запальних реакцій швидкого реагування.

Призначення амарилу сприяє позитивній динаміці в показниках ЖК, що вказує на патогенетичний вплив даного препарату на перебіг ЦД.

### Література

1. Каминский А.В. Особенности патогенеза и лечения сахарного диабета 2-го типа: дилеммы, заблуждения и консенсусы / А.В.Каминский // Міжнародний ендокринологічний журнал.-2011.-№7(39).-С.60-62

2. Газохромато-графический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца / [С.Г. Гичка, Т.С. Брюзгина, Г.М.Вретык, С.Н.Рева].- Укр.кардиолог. журнал.-1998.-№7-8.-С.50-52.

3. Роль липотоксичности в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирении / [Ф.Р. Абдулкадирова, А.С. Аметов, Е.В. Доскина, Р.А. Покровская]. - Ожирение и метаболизм.- 2014.-№2.-С.8-12.

4. Donath MY Type 2 diabetes as an inflammatory disease / Donath MY, Shoelson SE.-Nat Rev Immunol 2011; 11: 98-107.

5. Grundy S.M. Pre-diabetes, metabolic syndrome and Cardiovascular risk / Grundy S.M.-Journal of the American College of Cardiology.-2012.-59.-P.635-643.

6. Huang YS Eicosadienoic acid differentially modulates proinflammatory modulators in murine macrophages. / Huang YS, Huang WC, Li C.-Molecular and Cellular Biochemistry.-2011.- 358.-P.85-94.

7. Los DA Regulatory role of membrane fluidity in gene expression and physiological functions. / Los D.A., Mironov K.S., Allakhverdiev S.I.-Photosynth. Res.-2013.-343.- P.489-509.



8. Patel, P.S. Fatty acids measured in plasma and erythrocyte-membrane phospholipids and derived by food-frequency questionnaire and the risk of new-onset type 2 diabetes. / Patel, PS, Sharp, SJ, Jansen E.-American Journal of Clinical Nutrition.- 2010.- 92.-P.1214-1222.

9. Perassolo MS Fatty acid composition of serum lipid fractions in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. / Perassolo M.S., Almeida J.C., Pra R.L.-Diabetes Care.-2003.-26.-P.613-618

10. Savage DB. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. / Savage DB, Petersen KF, Shulman GI.-Physiol Rev.-2007.-87.-P.507–520.

11. Simard JR Acrylodan-labeled intestinal fatty acid-binding protein to measure concentrations of unbound fatty acids. / Simard JR, Kamp F, Hamilton JA.-Methods Mol Biol.-2007.-400.-P.27-43.

12. The role of short-chain fatty acids in health and disease. / [Tan J., McKenzie C., Potamitis M., Thorburn AN., Mackay CR., Macia L].-2014.-Adv. Immunol.-121. P.91-119.

Коряк В.В., Пасиешвили Т.М.

**ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ АМАРИЛОМ НА  
МЕМБРАНОСТАБИЛИЗАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ С  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Течение сахарного диабета (СД) сопровождается поражением клеточной мембраны, на что указывает нарушение соотношения в показателях жирных кислот (ЖК), и, в частности снижение выработки пальмитиновой кислоты, являющейся основным составляющим фосфолипидного слоя биомембраны. Уменьшение пальмитиновой кислоты приводит к нарушению устойчивости мембраны к патологическому воздействию, и, тем самым, к усилению апоптоза и

хроническому течению заболевания. Одновременно отмечено увеличение содержания арахидоновой, линоленовой и суммы полиненасыщенных ЖК, итог которого - снижение выработки эйкозаноидов. Последние определяют полноту и своевременность работы медиаторной системы быстрого реагирования. Применение амарила у больных СД 2 типа способствует положительной динамике показателей ЖК и их суммарного значения, что позволяет контролировать течение заболевания и развитие осложнений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, патогенез, жирные кислоты, амарил.

Koryak VV, Pasiieshvili TM

## **EFFECT OF AMARIL THERAPY ON MEMBRANE STABILIZING FACTORS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Diabetes mellitus is accompanied by lesions of the cell membrane. It is indicated by the ratio violation in indicators of fatty acids and in particular reduction in palmitic acid production, which is the main constituent of the phospholipid layer biomembrane. Reducing palmitic acid leads to disruption of membrane stability to pathological effects, and, thus, to enhance apoptosis and disease chronicity. At the same time noted increased content of arachidonic, linoleic and the amount of polyunsaturated fatty acids that results in decreasing of eicosanoids production. The latter determines the completeness and timeliness of the quickly respond mediator system work. The prescription of amaril in patients with type 2 diabetes mellitus contributes to the positive dynamics of fatty acids indicators and their total value allowing control the disease and development of complications.

**Keywords:** diabetes mellitus, pathogenesis, fatty acids, amaril.

