

АНТИОКСИДАНТНЫЕ, АНТИСТРЕССОРНЫЕ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВ ПОЛИВИТАМИННОГО КОМПЛЕКСА «НЕЙРОВАЗОТРОПИН»

Надольник Л.И., Чумаченко С.С., Виноградов В.В.

*Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, БЛК-50,
lnadolnik@tut.by*

Важнейшим условием терапии осложнений сахарного диабета, связанных с развитием окислительного стресса и окислительной модификацией белков, является применение соединений, корректирующих активность свободнорадикальных процессов и восстанавливающих функцию антиоксидантной системы. Эффективность профилактики диабетических осложнений повышается при применении витаминного комплекса А, Е, С, таурина, α -липоевой кислоты и других антиоксидантных средств. Значительный интерес представляет α -липоевая (тиоктовая) кислота, способность которой влиять на окислительно-восстановительный потенциал клетки, степень гликозилирования белков, уровень гипергликемии, выявлена в экспериментальных и клинических исследованиях. В организме ТК образуется при окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот; в качестве кофермента митохондриальных мультиферментных комплексов участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот. В терапии осложнений диабета установлены положительные эффекты тиоктовой кислоты при её суточных дозах 600, 1200, 1800 мг в сутки. Однако использование α -липоевой кислоты имеет ряд недостатков, поскольку при высоких концентрациях её антиоксидантный эффект сопряжен с образованием тиольных (R-S•) и оксисерных (RSO•) радикалов, как и при использовании других тиоловых антиоксидантов. Поливитаминный комплекс Нейровазотропин (НВТ) является оригинальной по составу авторской разработкой, включающей α -липоевую кислоту, тиамин и пиридоксин. Предполагается, что данный комплекс может характеризоваться более выраженным метаболическим и антиоксидантным эффектом при коррекции осложнений сахарного диабета (микроангиопатии, нейропатии), учитывая важную роль включенных в его состав витаминов в регуляции углеводного, липидного обменов, антиоксидантной системы защиты и выраженности стрессорной реакции.

Цель работы: провести сравнительные исследования гипогликемических, антиоксидантных и антистрессорных эффектов α -липоевой кислоты и поливитаминного комплекса НВТ.

Методы исследования. Эксперименты выполнены на самцах крыс Вистар, массой 250–280 г, на модели аллоксанового диабета (аллоксан вводили однократно в дозе 150 мг/кг). О тяжести диабета судили по концентрации глюкозы в капиллярной крови, которую определяли через 7 и 25 суток после введения аллоксана в капле крови из хвоста крыс, используя глюкометр «Bionime» (Bionime Corporation). Тестируемые препараты – Тиогамма (тиоктовая кислота; «Тиогамма», «Верваг Фарма ГмБХ и Ко КГ», Германия) и поливитаминный комплекс Нейровазотропин – вводили интрагастрально ежедневно в течение 28 дней в дозах: тиоктовая кислота – 50 мг/кг и Нейровазотропин – 100 мг/кг (50 мг/кг тиоктовой кислоты, 25 мг/кг тиамина гидрохлорида и 25 мг/кг пиридоксина гидрохлорида); введение начиналось через сутки после введения аллоксана. В выделенной эритроцитарной фракции, сыворотке крови, печени, лобных долях больших полушарий животных определялись: концентрация ТБК-реактивных продуктов (ТБКРС) ПОЛ, а также показатель ТБКРС-индуцированный (после инкубации проб в течение 45 минут при 37°C), концентрация восстановленного глутатиона, а также активность глутатионпероксидазы (ГПО), каталазы, супероксиддисмутазы. Антистрессорный эффект тестировали по уровню кортикостерона в крови, который определялся методом ВЭЖХ [Yamada Y., Aizawa A., (1984).].

Результаты. Аллоксановый диабет является моделью диабета I типа. Как видно из данных, представленных в таблице 1, введение аллоксана в дозе 150 мг/кг повышало концентрацию глюкозы в крови через 7 суток более чем в 4,5 раза; выраженная гипергликемия отмечалась и через 25 суток. Введение тиоктовой кислоты и Нейровазотропина в исследуемых

дозах в течение 28 суток не оказывало влияния на уровень глюкозы, а также гликозилированного гемоглобина, концентрация которого была повышена более чем в 3 раза после введения аллоксана, что может быть связано с глубокими нарушениями углеводного обмена, обусловленными тяжелой степенью диабета. Однако даже на фоне выраженной гипергликемии обнаружен защитный эффект тестируемых препаратов, который проявлялся в эритроцитах, печени и мозге крыс. Тиоктовая кислота и Нейровазотропин снижали концентрацию альдегидных продуктов ПОЛ, соответственно, на 16,5% и 21,2% в эритроцитах (табл. 1). В условиях индуцированного ПОЛ концентрация ТБКРС повышалась только в группе крыс с диабетом, получавших тиоктовую кислоту (на 18,7%), по сравнению с группой диабетических животных: – возможно, это связано с её прооксидантным эффектом. В сыворотке крови крыс концентрация альдегидных продуктов ПОЛ снижалась (на 13,7%, $p < 0,0818$) только на фоне введения Нейровазотропина.

Таблица 1. – Влияние тиоктовой кислоты и Нейровазотропина на концентрацию ТБКРС и GSH в эритроцитах крови крыс при аллоксановом диабете

Показатель	Контроль	Контроль+ Нейровазотропин	Диабет	Диабет+ Тиоктовая кислота	Диабет+ Нейровазотропин
ТБКРС, эритроциты, нмоль/мл	91,20±3,44	91,84±3,43	102,7±2,34 $p_{1-3} < 0,0178$ $p_{2-3} < 0,0101$	98,77±4,04	95,15±4,16
ТБКРС (индуцированный), эритроциты, нмоль/мл	269,4±12,7	277,1±14,3	277,3±14,3	324,6±21,0 $p_{1-4} < 0,0939$	279,5±15,3
ТБКРС, сыворотка, нмоль/мл	3,49±0,23	3,38±0,31	3,8±0,16	3,71±0,20	3,28±0,31 $p_{1-5} < 0,0004$ $p_{3-5} < 0,0818$
GSH, эритроциты, мкмоль/мл	57,1±2,4	75,8±1,5 $p_{1-2} < 0,0324$	48,8±2,78 $p_{1-3} < 0,0004$	62,1±3,5 $p_{3-4} < 0,012$	56,36±3,22 $p_{3-5} < 0,0001$

* $p < 0.05$ по сравнению с группой контроль; # $p < 0.05$ по сравнению с группой диабет

Антиоксидантный эффект Нейровазотропина наиболее значимо проявлялся в коррекции статуса GSH в эритроцитах, а также в печени и мозге. Введение тиоктовой кислоты и Нейровазотропина восстанавливало сниженный при диабете уровень GSH в эритроцитах до контрольных значений, – соответственно, повышая его на 27,2% и 15,5%. Это согласуется с восстановительным потенциалом α -липоевой кислоты, которая играет уникальную роль в антиоксидантной защите, поскольку её редокс-потенциал (-320 мВ) ниже, чем у системы глутатиона (-280 мВ); следовательно, α -липоевая кислота может восстанавливать GSSG. Введение Нейровазотропина контрольным животным повысило концентрацию GSH в эритроцитах на 32,8% (табл. 1), что свидетельствует о значительном профилактическом эффекте поливитаминного комплекса.

Антиоксидантный эффект исследуемых препаратов в печени крыс характеризуется повышением концентрации GSH, которая была снижена на 48,9% у диабетических животных по сравнению с контрольной группой. Необходимо отметить, что введение тиоктовой кислоты повышало концентрацию GSH в печени на 35,6%, а введение комплекса Нейровазотропин – на 65,4%, что эффективнее в 1,8 раза.

В лобных долях больших полушарий не обнаружено выраженных изменений исследуемых показателей. Активация процессов ПОЛ при развитии диабета (о чем свидетельствует повышение концентрации ТБКРС на 16% ($p < 0,078$), корригировалась введением тиоктовой кислоты и Нейровазотропина; более того, в мозге крыс, получавших Нейровазотропин, отмечено повышение концентрации GSH (на 20%, $p < 0,078$). Изменения активности глутатионпероксидазы в мозге не обнаружено.

Важно отметить выраженный антистрессорный эффект Нейровазотропина, учитывая, что патогенетические аспекты стресса на фоне гипергликемии могут значительно усиливаться. Концентрация кортикостерона, повышенная у диабетических крыс на 74,3%, снижалась после введения Нейровазотропина на 23,7%, по сравнению с группой диабетических животных, и на 33,0% – по сравнению с группой, получавшей тиоктовую кислоту. Тиоктовая кислота не проявляла антистрессорный эффект; более того, после её введения в течение 28 суток уровень кортикостерона в крови крыс повышался на 98,5% по сравнению с контрольной группой. Введение Нейровазотропина контрольным животным практически не влияло на уровень кортикостерона в крови крыс.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что поливитаминная композиция Нейровазотропин по своим антиоксидантным свойствам и антистрессорным эффектам превосходит широко используемый препарат Тиоктовая кислота, – более того, эффективно корригирует прооксидантный и стрессорный эффекты данного соединения, что является важным преимуществом разработанного комплекса. Достаточно хорошо известен препарат Мильгамма, содержащий высокие дозы тиамин и пиридоксин, использующийся для снижения развития осложнений при диабете. Показана его высокая эффективность в снижении уровня продуктов гликозилирования белков и повышении активности транскетолазы. Более значимые защитные эффекты поливитаминного комплекса Нейровазотропин обусловлены его составом. Положительный метаболический эффект α -липоевой кислоты (50 мг/кг), являющейся естественным липофильным антиоксидантом, дополняется тиамином (25 мг/кг), который проявляет коферментные и некоферментные функции; кроме того, необходимо отметить его антиоксидантный эффект, а также возможный синергизм с α -липоевой кислотой. Положительные эффекты Нейровазотропина связаны и с восполнением дефицита тиамин и пиридоксин, который развивается при выраженной гипергликемии и повышает степень нарушения углеводного обмена. Пиридоксин играет важную роль в метаболизме аминокислот, участвует в фосфорилировании гликогена (что важно для больных с СД), увеличивает запасы магния, оказывает дезагрегантное действие. Полученные данные предполагают перспективным использование поливитаминного комплекса НВТ для коррекции осложнений диабета (микроангиопатии, нейропатии), связанных с гипергликемией и развитием окислительного стресса. В случае диабета очень важен и антистрессорный эффект высоких доз тиамин, который проявляется в значительном снижении выраженности стрессорной реакции и уровня глюкокортикостероидов в крови. Механизмы антистрессорного эффекта тиамин однозначно не установлены, но, тем не менее, тиамин в высоких дозах (> 100 мг/кг) является одним из немногих соединений, обладающих свойством ингибировать стрессорный выброс кортикостерона в экспериментальных исследованиях у крыс.

Как показали проведенные исследования, в условиях некомпенсированного диабета, характеризующегося выраженной формой гипергликемии, применение поливитаминного комплекса на основе липоевой кислоты, тиамин и пиридоксин представляется более предпочтительным и эффективным в коррекции осложнений диабета. Полагаем, что при менее выраженной степени гипергликемии эффекты поливитаминного комплекса будут еще более значимыми.

ANTIOXIDANT, ANTISTRESS AND HYPOGLYCEMIC PROPERTIES OF THE POLY-VITAMIN COMPLEX “NEUROVASOTROPIN”

Nadolnik L.I., Chumachenko S.S., Vinogradov V.V.

Institute of Biochemistry of Biologically Active Compound, NAS of Belarus

The experimental study on a model of alloxane diabetes established that application of the multivitamin complex “Neurovasotropin” based on lipoic acid, thiamine and pyridoxine seems to be more preferable and effective in correction of diabetic complications in rats as compared to the administration of thioctic acid.