



УКРАЇНА

(19) UA (11) 54869 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61K 31/40  
A61P 3/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ПРОЯВІВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

1

(21) u201006583

(22) 31.05.2010

(24) 25.11.2010

(46) 25.11.2010, Бюл.№ 22, 2010 р.

(72) БОНДАРЕНКО ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАНДРІВНА, ПОЛТОРАК ВІКТОРІЯ ВІТАЛІЙВНА, СЕРГІЄНКО ЛОРІАНА ЮРІЙВНА, КУЗЬМІНОВА ІРИНА АНАТОЛІЙВНА, ГЛАДКИХ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, СОТНИК НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА, ЧЕРЕВКО ГАННА МИКОЛАЇВНА, ЛІНДОЗЕРСЬКА ОЛЕКСАНДРА В'ЯЧЕСЛАВІВНА

2

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

(57) Спосіб корекції проявів метаболічного синдрому в експерименті за допомогою застосування лікарських засобів, який відрізняється тим, що кролям з модельованим метаболічним синдромом вводять мелатонін у дозі 2,5 мг/кг маси тіла внутрішньом'язово щодобово наприкінці світлої фази доби протягом 10 діб.

Корисна модель відноситься до експериментальної медицини і може бути використана в галузі ендокринології як теоретичне обґрунтування можливості лікування метаболічного синдрому у людей.

Метаболічний синдром характеризується передусім сполученим розвитком абдомінального ожиріння, дисліпідемій, інсулінорезистентності (асоційованої з різним ступенем інтолерантності до глюкози) та артеріальної гіпертензії (так званий «смертельний квартет») [1].

В нинішній час комплекс терапевтичних заходів для лікування метаболічного синдрому виглядає як піраміда, підґрунтя якої складає зміна способу життя (боротьба з гіподинамією, гіпокалорійна дієта, відмова від куріння та інші), на наступному рівні знаходиться корекція інсулінорезистентності метформіном, потім ліпідознижуюча терапія (статири та фіbrates), антигіпертензивна терапія (інгібітори АПФ, блокатори кальцієвих каналів,  $\alpha$ -адреноблокатори, селективні  $\beta$ -адреноблокатори, блокатори рецепторів до ангіотензину-II), та, нарешті, прийом аспірину як проти-запального, а головне - антитромботичного засобу [2-9].

Недоліком такого лікування слід вважати той факт, що усі перелічені вище заходи впливають на різні ланки патогенезу цього захворювання, але не на причину його виникнення. Одночасне і тривале

вживання великої кількості ліків (поліпрагмазія) може викликати побічну дію, негативно впливати на функції печінки і нирок, знижувати якість життя пацієнтів, а окрім того, дорого коштувати, в зв'язку з чим далеко не всі хворі на метаболічний синдром можуть собі дозволити тривале комплексне лікування за вищезначеною схемою.

Задача - розробка способу патогенетичної терапії метаболічного синдрому.

Поставлена задача вирішується тим, що молодим статевозрілим кролям з експериментально індукованим метаболічним синдромом вводять мелатонін (Sigma, США) в дозі 2,5 мг/кг маси тіла внутрішньом'язово щоденно протягом 10 діб наприкінці світлової фази доби (за 1 час до настання темряви).

Технічний результат - підвищення ефективності лікування метаболічного синдрому.

В наших попередніх дослідженнях, проведених на молодих статевозрілих кролях, було встановлено, що однією із причин виникнення метаболічного синдрому може бути гіпопінеалізм, індукований тривалим цілодобовим освітленням, для якого характерним є хронічний дефіцит мелатоніну в організмі [10].

Існують обмежені клінічні дані щодо впливу рівня мелатоніну на розвиток метаболічного синдрому [11, 12].

(13) U

(11) 54869

(19) UA

Гіпопінеалізм характеризується не тільки нівелюванням нічного піка мелатоніну, але й поступовим руйнуванням структури пінеальної залози - органа, який його виробляє [13]. Тому патогенетично обґрунтованим є використання препаратів мелатоніну як засобу замісної терапії для корекції проявів метаболічного синдрому.

Для здійснення способу у молодих статевозрілих кролів породи «шиншила» моделюють метаболічний синдром шляхом утримування цих тварин в умовах цілодобового освітлення протягом 4 місяців [10], після чого проводять терапію мелато-

ніном за схемою 2,5 мг/кг маси тіла щодобово внутрішньом'язово протягом 10 діб.

Спосіб апробовано на 33 молодих статевозрілих самцях кроля породи «шиншила»; контролем були кролі такого ж віку і статі (інтактні, яких утримували в умовах природної зміни дня і ночі, та з метаболічним синдромом, спричиненим гіпопінеалізмом, індукованим 4-місячним утримуванням в умовах цілодобового освітлення).

Результати вивчення змін маси тіла у контрольних та піддослідних тварин наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники маси тіла у кролів із метаболічним синдромом після курсового введення мелатоніну

Група тварин	Стат. показ.	Маса тіла, кг
I Контроль (n=11)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	2,42±0,11
II Метаболічний синдром (n=10)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ , P <sub>I-II</sub>	3,25±0,09 <0,001
III Метаболічний синдром + введення мелатоніну (n=6)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ P <sub>I-III</sub> P <sub>II-III</sub>	2,76±0,07 <0,02 <0,001

Із даних, наведених в таблиці 1, видно, що у кролів із метаболічним синдромом, індукованим тривалим цілодобовим освітленням, збільшується маса тіла (на 23,4 %), проте після курсового введення мелатоніну експериментальні тварини худнуть на 15 %, хоча при цьому і не досягають показників у нормі.

Результати визначення показників, що характеризують ліпідний спектр крові у піддослідних і контрольних кролів, наведені в таблиці 2.

Із даних, наведених в таблиці 2, видно, що курсове введення мелатоніну значною мірою покра-

щує показники ліпідного спектру крові у кролів із експериментальним метаболічним синдромом.

Під час розтину візуальні спостереження свідчать про те, що у кролів із метаболічним синдромом після курсового введення мелатоніну помітно зменшується відкладення жиру в черевинній порожнині на відміну від тварин, які не отримували терапію мелатоніном і продовжували утримуватись в умовах цілодобового освітлення, і у яких яскраво проявлялись ознаки абдомінального ожиріння.

Таблиця 2

Показники ліпідного спектру крові у кролів із гіперліпідеміями на тлі метаболічного синдрому після курсового введення мелатоніну

Група тварин	Стат. показ.	Концентрація ліпідів у крові, нмоль/л			
		Загальний холестерин	ЛПНЩ	ЛПВЩ	Тригліцериди
I Контроль (n=18)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	1,84±0,12	0,78±0,06	0,84±0,05	1,14±0,03
II Метаболічний синдром (n=9)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ , P <sub>I-II</sub>	2,44±0,11 <0,001	1,42±0,08 <0,001	0,79±0,05 -	1,15±0,10 -
III Метаболічний синдром + введення мелатоніну (n=6)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ P <sub>I-III</sub> P <sub>II-III</sub>	1,91±0,12 - <0,01	0,82±0,06 - <0,001	0,76±0,05 - -	0,86±0,04 <0,001 <0,001

Результати визначення глікемії під час проведення орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ) у кролів із метаболічним синдромом, викликаним попереднім утримуванням цих тварин в умовах цілодобового освітлення протягом 4 місяців, після відновлення природного світлового ре-

жиму і одночасного введення мелатоніну протягом 10 діб, графічно представлені на фігурі 1.

Із наведених даних видно, що введення мелатоніну на тлі відновлення природного світлового режиму значно поліпшує показники глікемії у піддослідних кролів під час проведення ОТТГ через

60 хвилин і навіть нормалізує їх через 120 та 180 хвилин.

Результати визначення показників площі під глікемічними кривими при проведенні ОТТГ у цієї групи кролів наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Показники площі під глікемічними кривими при проведенні ОТТГ у статевозрілих кролів із метаболічним синдромом після курсового введення мелатоніну на тлі відновлення природного світлового режиму

Група тварин	Стат. показ.	Площа під глікемічними кривими, ммоль/л × хв. <sup>-1</sup>
I Контроль (n=5)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	829,0±21,0
II Метаболічний синдром (n=3)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}},$ $P_{I-II}$	1083,0±18,0 <0,001
III Метаболічний синдром + введення мелатоніну (n=6)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ $P_{I-III}$ $P_{II-III}$	892,0±31,0 - <0,01

Із даних таблиці видно, що введення мелатоніну кролям із метаболічним синдромом на тлі одночасного відновлення природного світлового режиму сприяє нормалізації і даного показника.

При дослідженні гістологічних препаратів, виготовлених із підшлункових залоз тварин контрольної групи (інтактні) та піддослідних груп, особливу увагу було приділено вивченню мікроструктури їх ендокринної частини - острівцям Лангерганса. Було встановлено, що у інтактних тварин (Фіг.2 - мікрофото: фарбування гематоксилін-еозином. Зб. ×150) мають місце острівці різних розмірів - від дрібних до великих, хоча превалюють середні за розміром. Острівці виглядають як відокремлене від навколишньої екзокринної частини сполучно-тканинним прошарком клітинне утворення.

В острівцях β-клітини лежать щільно; всередині вони крупніші, мають округлі, помірно зафарбовані ядра, котрі розташовані по центру клітини, та світлу, злегка зернисту цитоплазму. В острівцях виявлено помірний стан функціональної активності.

У кролів із метаболічним синдромом острівці втрачають свою щільність; β-клітини часто мають зруйновану клітинну мембрану; ядра ущільнені, гіперхромні, неправильної форми, цитоплазма або спустошена, або має каламутну консистенцію, що вказує на явище гідропічної дистрофії. Капіляри острівців розширені, в них спостерігаються форменні елементи крові (Фіг.3 - мікрофото: фарбування гематоксилін-еозином. Зб. ×150).

Гістологічне вивчення структури підшлункової залози у кролів із метаболічним синдромом після курсового введення мелатоніну показало, що застосування цього гормону після 4-місячного

утримувannya тварин в умовах цілодобового освітлення суттєво поліпшило морфофункціональний стан ендокринної частини підшлункової залози: β-клітини, які ще залишилися як функціонуючі, стали крупнішими, цитоплазма прозорішою, а ядра нормохромними. За рахунок деякого збільшення розмірів щільність розташування клітин всередині острівців зросла (Фіг.4 - мікрофото: фарбування гематоксилін-еозином. Зб. ×150).

Вищенаведені зміни гістологічної структури, викликані застосуванням мелатоніну, підтверджують позитивний вплив гормону на порушену раніше ендокринну функцію підшлункової залози.

Результати вивчення впливу курсового введення мелатоніну на показники артеріального тиску (АТ), підвищеного у кролів із метаболічним синдромом, що розвивається на тлі гіпопінеалізму (артеріальна гіпертензія), наведені в таблиці 4.

Із даних, наведених в таблиці 4, видно, що застосування мелатоніну у кролів із метаболічним синдромом викликало нормалізацію підвищеного АТ, проте не впливало на нормальний тиск у контрольних тварин.

Результати цих досліджень свідчать про те, що мелатонін має антигіпертензивну (проте не гіпотензивну) дію. Вони можуть розглядатись як теоретичне обґрунтування доцільності включення мелатоніну в арсенал фармакологічних засобів для лікування артеріальної гіпертензії, особливо у осіб із таким супутніми захворюваннями як атеросклероз і метаболічний синдром.

Таблица 4

Показники кров'яного тиску у кролів із артеріальною гіпертензією, індукованою метаболічним синдромом, після курсового введення мелатоніну

Група тварин	Стат. показ.	Артеріальний тиск, мм рт. ст.	
		Вихідний стан	Введення мелатоніну
I Контроль (n-10)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	47,86±1,03	47,50±2,20
II Метаболічний синдром (n-10)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ $P_{I-II}$	54,85±1,57 <0,01	47,20±1,44 <sup>1)</sup>

Примітки:

<sup>1)</sup>  $P < 0,02$  по відношенню до вихідного стану

Таким чином, замісна терапія мелатоніном у кролів із метаболічним синдромом, що розвивається на тлі гіпопінеалізму, без застосування інших лікарських засобів одночасно суттєво зменшує прояви ожиріння, нормалізує артеріальний тиск, покращує показники ліпідного спектру крові, поліпшує показники глікемії натще та підвищує толерантність до глюкози (нормалізує тест ОТТГ), а також нормалізує морфофункціональний стан  $\beta$ -клітин інсулярного апарату підшлункової залози.

Результати дослідження можуть розглядатися як обґрунтування доцільності використання препаратів мелатоніну у хворих на метаболічний синдром, в патогенезі якого лежить гіпопінеалізм.

Використана література:

1. Кравчун П. Смертельный квартет. Метаболический синдром: этиология, патогенез, клинические проявления [Текст] / П. Кравчун, О. Шушляпин, Салех С. Нахар // Ліки України. - 2005. - № 6. - С. 52-55; № 7-8. - С. 23-27.

2. Соколова, Л.К. Метаболический синдром: клиника, критерии диагностики, принципы терапии [Текст] / Л.К. Соколова // Междунар. эндокринолог. журн. - 2010. - Т. 25, № 1. - С. 55-60.

3. Маньковский, Б.Н. Метаболический синдром: распространенность, диагностика, принципы терапии [Текст] / Б.Н. Маньковский // Мистецтво лікування. - 2005. - № 9. - С. 30-33.

4. Мамедов М.Н. Почему ингибиторы АПФ считаются препаратами выбора у больных с АГ и метаболіческим синдромом: метаанализ клинических исследований по эффективности квинаприла [Текст] / М.Н. Мамедов // Здоров'я України. - 2007. - Т. 175, № 18. - С. 20-21.

5. Мамедов, М.Н. Значимость метаболіческого синдрома в клинической практике: диагностические основы и пути медикаментозной коррекции [Текст] / М.Н. Мамедов // Междунар. эндокринолог. журн. - 2007. - Т. 8, № 2. - С. 100-103.

6. Диагностика и лечение метаболіческого синдрома, сахарного диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний (Проект Методических рекомендаций рабочей группы Украинской

ассоциации кардиологов и Украинской ассоциации эндокринологов по метаболіческому синдрому, диабета, предиабета и сердечно-сосудистым заболеваниям) [Текст] / Е.И. Митченко, В.В. Корпачев, М.И. Лутай [и др.] // Междунар. эндокринолог. журн. - 2008. - Т. 15, № 3. - С. 74-84.

7. Шве́ц Н.И. Немедикаментозное лечение метаболіческого синдрома [Текст] / Н.И. Шве́ц, Т.М. Бенца, Е.А. Фогель // Практична ангіологія. - 2008. - Т. 14, № 3. - С. 47-50.

8. Оганов Р.Г. Современные представления о метаболіческом синдроме: понятие, эпидемиология, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета [Текст] / Р.Г. Оганов // Междунар. эндокринолог. журн. - 2008. - Т. 18, № 6. - С. 106-109.

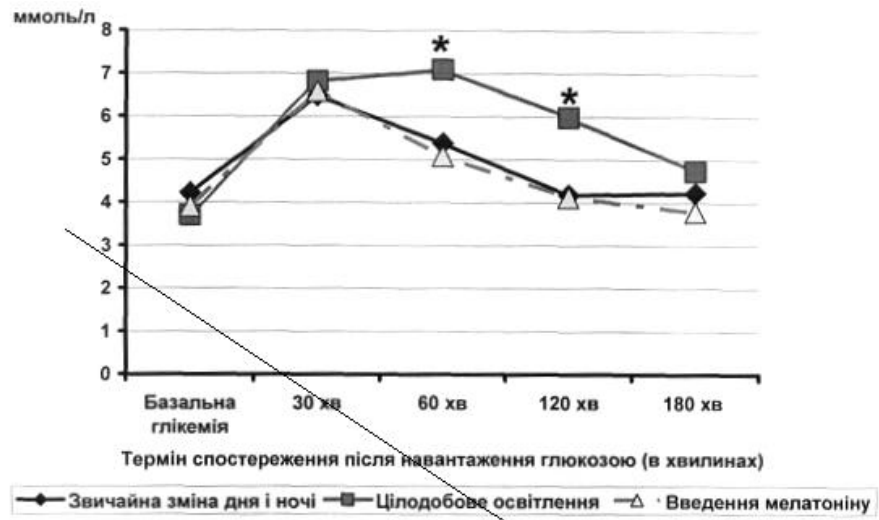
9. Талаева Т.В. Инсулинорезистентность и метаболіческий синдром: взаимосвязь и роль в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца [Текст] / Т.В. Талаева, В.А. Шумаков, В.В. Братусь // Журн. АМН України. - 2004. - Т. 10, № 1. - С. 16-34.

10. Пат. 24315 UA, МПК G09B23/28 (2007.01). Спосіб моделювання метаболічного синдрому [Текст] / Л.О. Бондаренко, В.В. Полторак, Л.Ю. Сергієнко [та ін.] (UA); заявник і патентовласник Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України (UA). - № u200701700; заявл. 19.02.07; опубл. 25.06.07, Бюл. № 9. - 6 с.

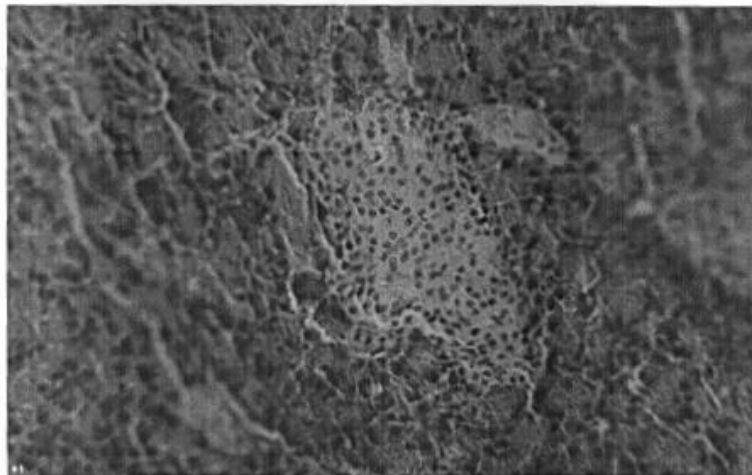
11. Impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with cardiac syndrome X [Text] / A. Altun, M. Yaprak, M. [et. al] // Neurosci. Lett. - 2002. - V. 327. - P. 143-145.

12. Баллюзек М.Ф. Роль мелатонина в развитии метаболіческого синдрома [Текст] / М.Ф. Баллюзек, Т.Н. Гриненко, Т.В. Кветная // Клиническая медицина. - 2009. - № 6. - С. 26-30.

13. Губина-Вакулик Г.И. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения пинеальной железы [Текст] / Г.И. Губина-Вакулик, Л.А. Бондаренко, Н.Н. Сотник // Успехи геронтологии. - 2007. - Вып. 20, № 1. - С. 92-95.



Фіг. 1



Фіг. 2

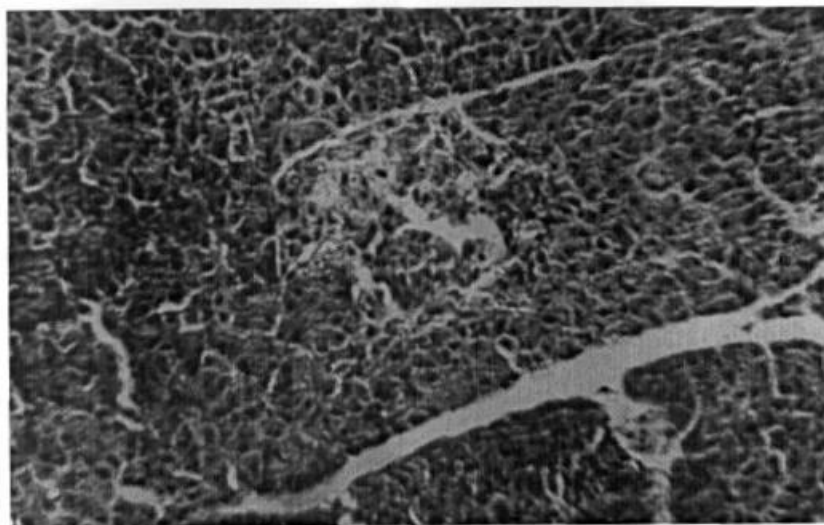


Fig. 3

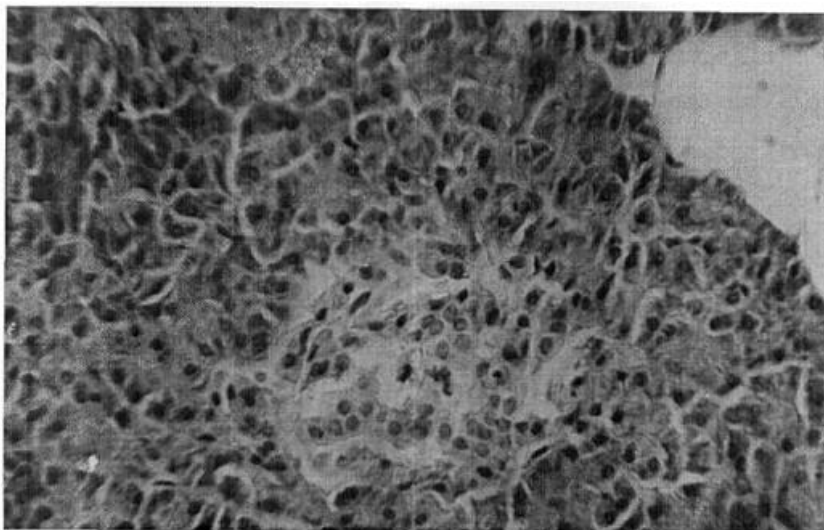


Fig. 4