



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

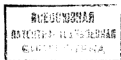
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО СССР
(ГОСПАТЕНТ СССР)

(19) SU (11) 1821208 A1

(51)5 A 61 K 31/51, 31/455

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ



1

(21) 4232003/14

(22) 20.04.87

(46) 15.06.93. Бюл. № 22

(71) Институт биохимии АН БССР и Научно-исследовательский институт эндокринологии и обмена веществ

(72) Т.И.Зиматкина, И.Г.Обросова, А.С.Ефимов, Ю.М.Островский, Д.А.Опарин, Ф.С.Ларин, В.Л.Цырук и А.К.Павленя

(56) Зиматкина Т.И. и др. - Известия АН БССР, сер. биол. наук., 1986, № 4, стр.48-51.

2

(54) ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМОМ ДИАБЕТЕ

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к фармакологии. Цель - создание средства, обладающего гиполипидемическими свойствами при экспериментальном инсулиннезависимом диабете. В качестве такого средства используют окситиаминникотинат в фармакологически допустимых дозировках. 3 табл.

Изобретение относится к медицине, а именно к фармакологии.

Цель изобретения - создание гиполипидемического средства для коррекции нарушений липидного обмена при экспериментальном инсулиннезависимом диабете.

Указанная цель достигается применением окситиаминникотината в качестве средства, обладающего гиполипидемическим действием для коррекции нарушений липидного обмена в модели экспериментального инсулиннезависимого диабета.

Исследование гиполипидемического действия окситиаминникотината проводили в печени мышей с инсулиннезависимым сахарным диабетом в связи с тем, что данный орган, являясь основным местом биосинтеза липидов в организме, играет главную роль в развитии диабетической гиперлипидемии.

О гиполипидемической активности заявляемого средства судили по содержанию общих липидов, свободных жирных кислот, холестерина в печени животных и влиянию на липогенез. Интенсивность последнего

оценивали по содержанию и удельной радиоактивности общих липидов и свободных жирных кислот в печени диабетических мышей после введения им за 1 ч до декапитации внутрибрюшинно меченого 2-14с-пирувата в дозе 11,1 кБк/г массы тела, а также влиянию на активность основных тиаминзависимых ферментов (пируватдегидрогеназного, оксалоацетатдегидрогеназного комплексов и транскетолазы), принимающих участие в субстратном и кофакторном обеспечении биосинтеза липидов в организме.

Липиды экстрагировали из печени смесью хлороформ-метанол (2:1) по методу Фолча. Содержание общих липидов определяли по методу Рыжковского, свободных жирных кислот - по методу Новака, общего холестерина - по методу Абелля. Радиоактивность общих липидов и свободных жирных кислот с последующим расчетом показателей удельной радиоактивности определяли на сцинтилляционном счетчике "Марк-2" (США). Активность пируватдегид-

(19) SU (11) 1821208 A1

рогеназного и 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплексов определяли спектрофотометрически по методу Гублера и выражали в мкмольях восстановленного феррицианида за 1 ч при 25°C на 1 г белка. Содержание белка определяли по методу Лоури. Активность транскетолазы определяли по образованию седогептулозо-7-фосфата при инкубации гомогенатов печени с рибозо-5-фосфатом по методу Брунса и рассчитывали в мкмольях седогептулозо-7-фосфата за 1 с при 37°C на 1 г ткани. Полученные данные обрабатывали статистически с применением t-критерия Стьюдента.

В опытах использовали диабетических мышей С 57 В1/К I/db/db/ массой $26,0 \pm 1,5$ г, являющихся общепризнанной моделью инсулиннезависимого сахарного диабета. Животным подкожно вводили по 0,2 мл водного раствора окситиаминаникотината при физиологическом значении pH в дозе 50 мг/кг в виде однократных инъекций в течение 10 дней. Для сравнительной оценки гиполипидемического действия окситиаминаникотината в той же дозе и при таких же условиях испытывали никотиновую кислоту. Контролем служили диабетические мыши, получавшие в том же режиме и объеме, что и окситиаминаникотинат, 0,85%-ный водный раствор NaCl.

Удельная радиоактивность общих липидов и свободных жирных кислот в печени экспериментальных животных приведена в табл.2.

Активность тиаминазависимых ферментов в печени экспериментальных животных приведена в табл.3.

В табл.1-3 представлены данные по содержанию общих липидов, свободных жирных кислот, холестерина и их удельной радиоактивности, а также приведены абсолютные значения активности тиаминазависимых ферментов в печени диабетических животных после введения окситиаминаникотината и сравняемого препарата.

Результаты проведенного исследования показали (табл.1), что введение окситиаминаникотината вызывает снижение содержания общих липидов на 28%, общего холестерина - на 23% проявляет тенденцию к уменьшению уровня свободных жирных кислот в печени по сравнению с теми же показателями у диабетических животных, не получавших препаратов. Окситиамина-

никотинат превосходит по гиполипидемическому действию никотиновую кислоту, введение которой на 22% снижает содержание общего холестерина, не изменяет уровень свободных жирных кислот и не вызывает достоверного снижения содержания общих липидов в печени диабетических мышей.

Данные по удельной радиоактивности общих липидов и свободных жирных кислот свидетельствуют о том, что гиполипидемическое действие окситиаминаникотината связано (табл.2) с ингибированием липогенеза и угнетением биосинтеза липидов. Угнетение биосинтеза липидов в печени диабетических животных более выражено в случае применения окситиаминаникотината по сравнению с никотиновой кислотой.

Установлено (табл.3), что одним из определяющих факторов в ингибирующем действии окситиаминаникотината на липогенез является значительное угнетение под действием данного соединения в печени диабетических животных активности основных тиаминазависимых ферментов - дегидрогеназ α -кетокислот и транскетолазы. Введение окситиаминаникотината вызывает снижение активности пируватдегидрогеназного комплекса на 52%, оксоглутаратдигидрогеназного на 43%, транскетолазы на 53% по сравнению с показателями для контрольных животных. Никотиновая кислота вызывает падение активности пируватдегидрогеназного комплекса на 30%, оксоглутаратдигидрогеназного - на 27%, не изменяя при этом активности транскетолазы.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о значительном гиполипидемическом действии окситиаминаникотината, который по большинству исследованных показателей является более эффективным, чем никотиновая кислота и может быть использован для коррекции нарушений липидного обмена в модели инсулиннезависимого диабета на животных с целью выяснения роли липидной патологии в развитии осложнений диабета.

Формула изобретения

Применение окситиаминаникотината в качестве гиполипидемического средства для коррекции нарушений липидного обмена при экспериментальном инсулиннезависимом диабете.

Таблица 1

Исследуемый показатель	Контроль (диабетические мыши)	Никотиновая кислота (прототип)	Окситиамин-никотинат
Общие липиды (мг/г ткани) P _K	99,77±8,80	80,97±6,83 > 0,05	71,90±5,94 < 0,05
Холестерин (мг/г ткани) P _K	4,38±0,06	3,41±0,26 < 0,01	3,37±0,24 < 0,01
Свободные жирные кислоты (мкмоль/г ткани) P _K	9,96±1,58	10,57±0,72 " > 0,05	7,94±0,87 > 0,05

Таблица 2

Исследуемый показатель	Контроль (диабетические мыши)	Никотиновая кислота (прототип)	Окситиамин-никотинат
Общие липиды (имп/мин на 1 мг) P _K	1478±140	898±101 < 0,02	837±82 < 0,01
Свободные жирные кислоты (имп/мин на 1 мкмоль) P _K	5624±560	2603±184 < 0,01	3298±133 < 0,01

Таблица 3

Исследуемый показатель	Контроль (диабетические мыши)	Никотиновая кислота (прототип)	Окситиамин-никотинат
Пируватдегидрогеназный комплекс (мкмоль K ₃ [Fe(CN) ₆] на г белка/20 мин) P _K	121,04±6,79	73,85±5,40 < 0,001	58,78±3,55 < 0,001
Оксоглутаратдегидрогеназный комплекс (мкмоль K ₃ [Fe(CN) ₆] на г белка/20 мин) P _K	549±19,80	398,94±15,35 < 0,001	312,87±11,20 < 0,001
Транскетолаза (мкмоль седогептулозо-7-фосфата г ткани/ч) P _K	281,83±9,37	266,73±8,79 < 0,2	132,78±6,75 < 0,001