

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра фармакологии

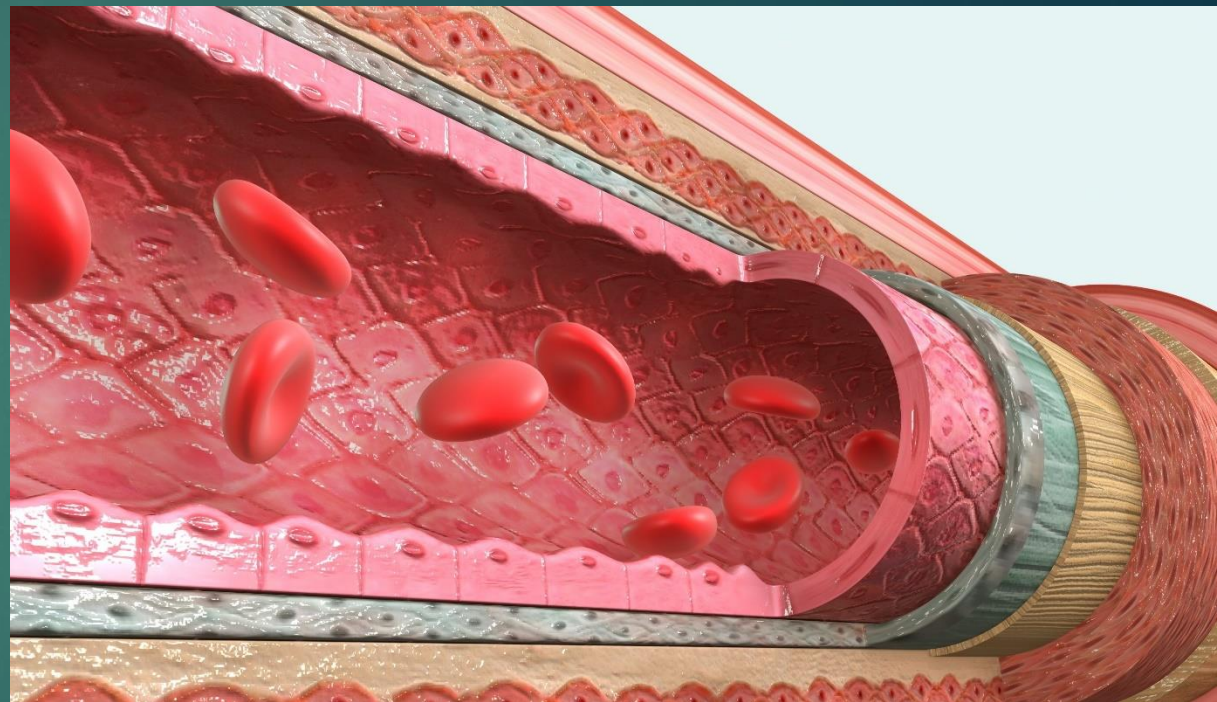
**КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
МЕЛАТОНИНОМ ПРИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОМ
САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

**ДОКЛАДЧИК: СТУДЕНТ 6 КУРСА ЛЕЧЕБНОГО
ФАКУЛЬТЕТА 4 ГРУППЫ ЛЯШЕВ АНДРЕЙ
ЮРЬЕВИЧ**

19 ноября 2020 год

АКТУАЛЬНОСТЬ

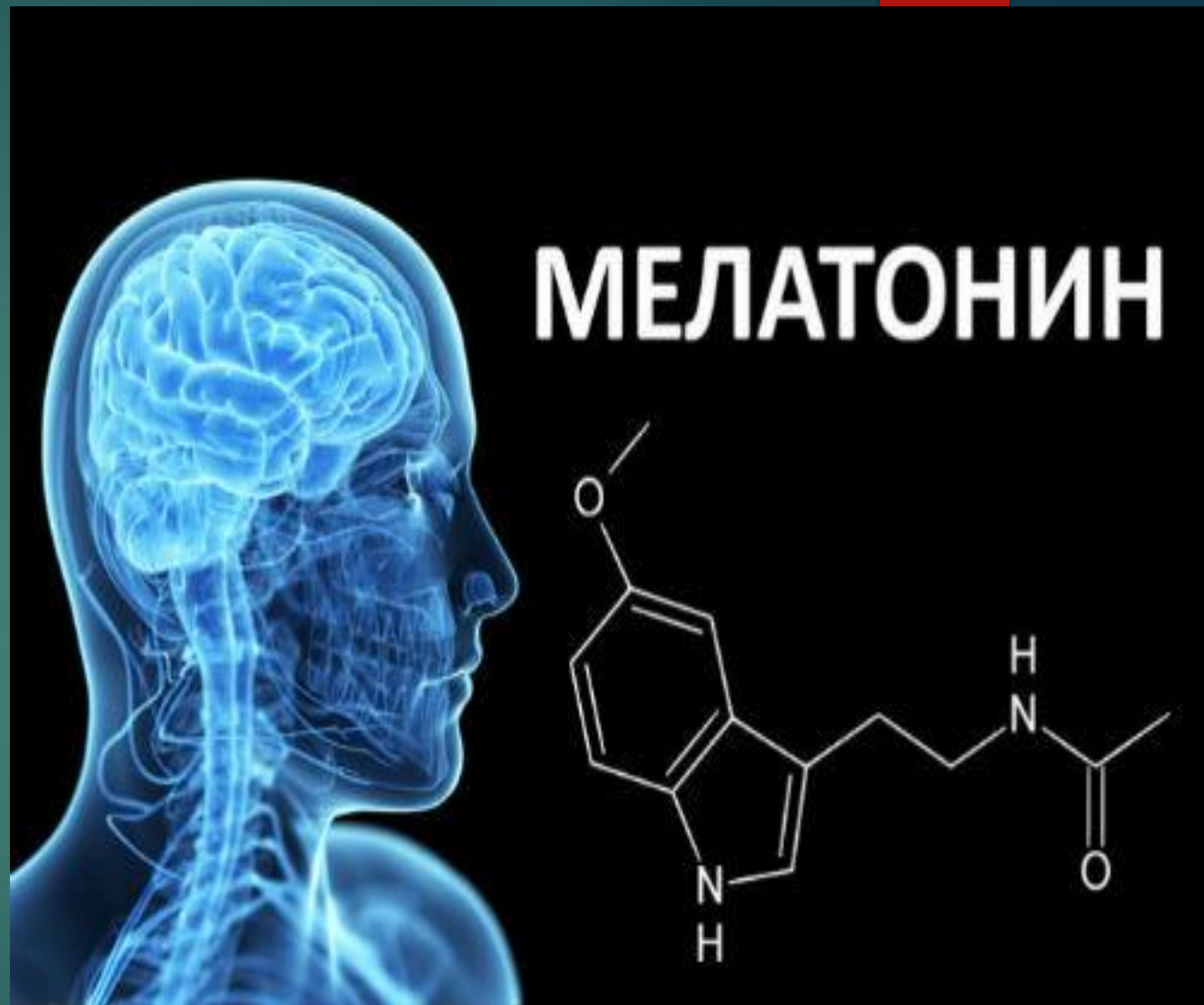
- ▶ Развитие эндотелиальной дисфункции наблюдается при различных видах патологии, включая сердечно-сосудистые заболевания, хроническую почечную недостаточность, эндокринную патологию, прежде всего, сахарный диабет. Она проявляется спазмом артериол вследствие дисбаланса сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов, усилением свертывания крови и агрегации тромбоцитов (Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., 2003).



АКТУАЛЬНОСТЬ

- ▶ Важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете играют гипергликемия и нарушение полиолового пути метаболизма глюкозы, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, активация протеинкиназы C, повышение концентрации проатерогенных и снижение концентрации антиатерогенных липопротеидов, активация перекисного окисления липидов, повышение вязкости крови, нарушение барьерной функции эндотелия (Тюренков И.Н. и др., 2013). Лекарственные препараты для лечения эндотелиальной дисфункции:
 - ▶ донаторы оксида азота (L-аргинин)
 - ▶ ингибиторы фосфодиэстеразы-5,
 - ▶ метаболиты фолиевой кислоты,
 - ▶ антиоксиданты, ингибиторы протеинкиназы C (Тюренков И.Н. и др., 2012).
- ▶ Несмотря на значимые успехи в лечении и профилактике эндотелиальной дисфункции поиск новых средств для ее коррекции сохраняет свою актуальность.

- ▶ В этой связи особый интерес исследователей вызывает эпифизарный гормон мелатонин, который обладает уникальной совокупностью свойств таких как:
- ▶ антиоксидантное,
- ▶ противовоспалительное,
- ▶ иммуномодулирующее действие
- ▶ предупреждает нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (Арушанян Э.Б., 2012, Арушанян Э.Б., 2013, Перцов С.С., 2011).



- ▶ **Цель работы.** Изучение влияния мелатонина на развитие эндотелиальной дисфункции при экспериментальном инсулинзависимом сахарном диабете.
- ▶ **Материалы и методы.** Работа выполнена на 32 крысах-самцах Вистар массой 210-240 г. 8 животных оставались интактными, остальным моделировали сахарный диабет, путем однократного внутривенного введения раствора стрептозотоцина (фирма «Сигма-Алдрич, США») в дозе 45 мг/кг. По данным Спасова А.А. введение стрептозотоцина вызывает гибель бета-клеток островков Лангерганса. Спустя 72 часа в крови животных определяли содержание глюкозы глюкозооксидазным методом с использованием набора Глюкоза-ФКД (Россия). Для дальнейших экспериментов использовали крыс, у которых уровень глюкозы был 12 ммоль/л и выше.



Экспериментальные группы

- Были сформированы 4 группы экспериментальных животных по 8 особей в каждой: 1) интактная (без моделирования сахарного диабета); 2) контрольная – моделирование сахарного диабета и введение физиологического раствора; 3) опытная группа №1 - моделирование сахарного диабета и введение мелатонина; 4) опытная группа №2 - моделирование сахарного диабета и введение сулодексида.

Материалы и методы исследования

- ▶ Мелатонин вводили экспериментальным животным 1 раз в день внутривенно в дозе 1,0 мг/кг в течение 28 дней в объеме 0,5 мл физиологического раствора. Указанная доза была выбрана на основании данных литературы (Перцов С.С., 2011, Арушанян Э.Б., 2013). В качестве препарата сравнения был использован сулодексид (коммерческий препарат Вессел ДУЭ Ф (фирма «Альфасигма С.п. А», Италия), который применяли внутривенно в дозе 30 ЕВЛ (единицы высвобождения липопротеидлипазы) в течение 28 дней в объеме 0,5 мл физиологического раствора. Контрольным животным аналогично внутривенно вводили физиологический раствор. Животных выводили из опыта на 28 сутки эксперимента. В крови животных измеряли концентрацию фактора Виллебранда с помощью стандартных наборов фирмы «Ренам» (Россия). Метод определения основан на его способности вызывать агрегацию тромбоцитов в присутствии антибиотика ристоцетина (ристомицина). Способность к такой агрегации сохраняется у тромбоцитов после их фиксации формальдегидом, когда полностью утрачивается реакция на другие индукторы агрегации.



Материалы и методы исследования

- ▶ Количество в крови десквамированных клеток эндотелия определяли по методу, предложенному Петрицевым Н.Н. и соавт. (2001). Метод основан на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозиндифосфата.
- ▶ Исследования проводили с соблюдением положений, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к лабораторным животным (2000 г.), директивы Европейского сообщества (86/609ЕС).
- ▶ Статистическую значимость различий средних величин вычисляли по t -критерию Стьюдента после проверки нормальности распределения изучаемых параметров.

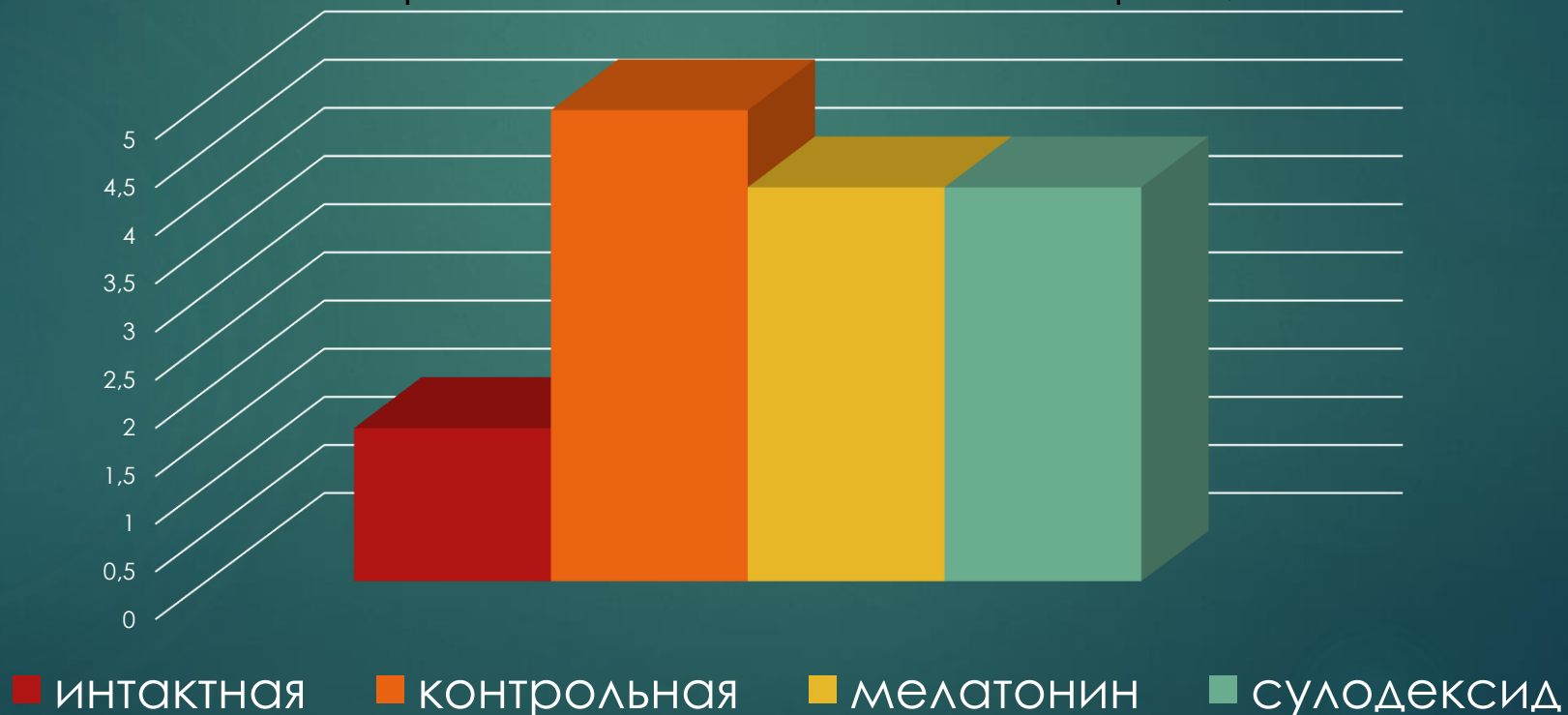
A graphic with the words "Helsinki Declaration" in white serif font on a green background. The background of the entire right side of the slide is an aerial view of a city with a large body of water and a bridge, likely Helsinki.

Helsinki Declaration

Результаты и обсуждение

- У контрольных животных на 28 сутки эксперимента отмечается увеличение количества десквамированных эндотелиальных клеток в 3,06 раза по сравнению с интактной группой ($p < 0,001$). У крыс с сахарным диабетом, получавших мелатонин в дозе 1,0 мг/кг ежедневно в течение 28 дней внутрижелудочно, установлено снижение количества десквамированных эндотелиальных клеток на 15,3% по сравнению с животными контрольной группы ($p < 0,001$). При введении сулодексида также наблюдалось уменьшение циркулирующих в крови десквамированных эндотелиальных клеток на 16,7% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Количество десквамированных клеток эндотелия в крови, $\times 10000$ клеток/мл



- У крыс контрольной группы установлено повышение концентрации фактора Виллебранда в 1,92 раза по сравнению с интактными животными ($p < 0,001$). У крыс с сахарным диабетом, получавших мелатонин, установлено снижение концентрации фактора Виллебранда на 28,7% по сравнению с животными контрольной группы ($p < 0,001$). При применении сулодексида отмечено уменьшение концентрации фактора Виллебранда на 26,8% ($p < 0,001$). При этом не установлено статистически достоверных различий в изучаемых показателях между животными с сахарным диабетом, получавшими мелатонин или сулодексид.



- Представленные результаты указывают на наличие у мелатонина корректирующего действия на развитие эндотелиальной дисфункции. Ранее показано, что мелатонин обладает сосудорасширяющим действием, снижает артериальное давление, ограничивает развитие атеросклеротического процесса, улучшает агрегационные свойства крови, подавляет процессы перекисного окисления липидов, снижает продукцию провоспалительных цитокинов. Установлено, что мелатонин подавляет продукцию эндотелина-1 и его рецептора, а также эндотелиального сократительного фактора. Ранее показано, что мелатонин стимулирует продукцию самого эффективного вазодилатора оксида азота при блокаде активности эндотелиальной NO-синтазы. Также есть данные об усилении продукции простациклинов тромбоцитами под влиянием мелатонина. Присущие мелатонину свойства позволяют отнести его к соединениям, обладающим вазопротекторным действием. Также перспективным представляется использование мелатонина в комбинации с известными вазопротекторами для коррекции эндотелиальной дисфункции.



ВЫВОДЫ

- ▶ Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:
- ▶ 1. При инсулинзависимом сахарном диабете у экспериментальных животных наблюдается развитие эндотелиальной дисфункции, что проявляется повышением количества циркулирующих десквамированных клеток эндотелия и концентрации фактора Виллебранда в крови.
- ▶ 2. Применение мелатонина в дозе 1,0 мг/кг массы тела ежедневно в течение 28 дней корригирует эндотелиальную дисфункцию у крыс с экспериментальным сахарным диабетом.

*Спасибо за
внимание!*