

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С МЕЛАКСЕНОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ОСЛОЖНЕННЫМ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

С. С. Попов¹, А. Н. Пашков¹, К. К. Шульгин²

¹ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»

²ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 05.08.2015 г.

Аннотация. Осуществлен анализ влияния комбинированной терапии, включающей мелаксен, на параметры углеводного (уровень глюкозы, инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина) и липидного (концентрация общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, β -липопротеидов, индекса атерогенности) обмена, а также активность холинэстеразы, характеризующей синтетическую функцию печени, в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным неалкогольным стеатогепатитом. Установлено, что при приеме мелаксена на фоне базисной терапии имеют место более значительные изменения исследуемых показателей в направлении нормы. Полученные результаты свидетельствуют, что коррекция уровня мелатонина при включении мелаксена в лечение обеспечивает более высокую терапевтическую эффективность, по-видимому, за счет усиления антиокислительного, липотропного, гепатопротекторного действия базисной терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, неалкогольный стеатогепатит, углеводный и липидный обмен, холинэстераза, мелаксен.

Abstract. The analysis of the influence of a combined therapy with melaxen on a parameters of carbohydrate (level of glucose, insulin, C-peptide, glycated hemoglobin) and lipid (concentration of total cholesterol, high density lipoproteins, triglycerides, β -lipoproteins, index of atherogenity) exchange and cholinesterase activity characterizing the synthetic function of the liver in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus complicated with nonalcoholic steatohepatitis has been performed. It was found that at the melaxen incorporation to the basic therapy take place more significant changes of the investigated parameters towards the norm. The results indicate that the correction of melatonin at the melaxen including to treatment provides greater therapeutic efficacy, apparently by enhancing the antioxidant, lipotropic, hepatoprotective action of basic therapy.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus, carbohydrate and lipid metabolism, melaxen.

Согласно данным Международной диабетической федерации сахарным диабетом (СД) в мире страдает около 250 миллионов человек, причем 70% приходится на СД 2 типа (СД₂) [1, 2]. Частота неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в странах Западной Европы и США составляет 7—9%. Вопрос о частоте НАСГ в России остается не освещенным, но можно предположить, что из более, чем 2.5 млн. человек, болеющих (СД₂), около двух третей, по-видимому, страдают данной патологией.

Гипергликемия и гиперлипидемия относятся к основным факторам развития НАСГ. Данное патологическое состояние развивается при нарушении жирового обмена, обусловленном дефектом гепатоцитов или чрезмерным поступлением

гепатоцитов или чрезмерным поступлением

в клетки печени жиров, жирных кислот или углеводов, превышающим способность гепатоцитов к секреции липидов [3, 4].

Ожирение, часто сопутствующее СД2, (индекс массы тела более 30 кг/м²) в 20—47% случаев связано с развитием НАСГ. Особенно с риском развития НАСГ связано висцеральное ожирение, степень развития которого повышается с возрастом [5]. Известно, что при чрезмерном отложении жира значительно усиливается липолиз, при этом в печень поступает большее количество жирных кислот. Это приводит к несоответствию синтеза и секреции триглицеридов. Кроме того, нарушается метаболизм белков. Важными клиническими признаками НАСГ являются выявляемая при ультразвуковом исследовании жировая дистрофия печени, повышенный индекс массы тела и синдром инсулинорезистентности [6, 7].

Следствием инсулинорезистентности и гипергликемии, выступающих объективными признаками СД2, является аутоокисление глюкозы. Это способствует развитию оксидативного стресса при относительном или абсолютном снижении активности антиоксидантной системы (АОС) организма, в результате чего имеет место чрезмерная генерация свободных радикалов (СР) [8].

Поскольку применение препаратов с антиоксидантным действием обосновано при развитии ряда свободнорадикальных патологий, то представляет интерес оценка протекторного действия препарата мелаксена, действующим веществом которого является аналог гормона мелатонина, на фоне СД2, осложненном НАСГ. Мелаксен относится к группе адаптогенных средств. Вместе с тем, известно, что мелатонин способен инактивировать свободные радикалы и стимулировать активность АОС организма [9-11]. Следует отметить, что в этой связи чрезвычайно важное значение имеет амфифильность мелатонина и его способность проникать во все органы и ткани.

В связи с вышесказанным, целью настоящей работы явилось исследование влияния комбинированной терапии с мелаксеном на показатели углеводного и липидного обмена, а также ферментативную активность холинэстеразы, выступающей в качестве критерия синтетической функции печени, в сыворотке крови пациентов с СД2, осложненным НАСГ.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В клиническое исследование было включено 59 человек с СД2, осложненным НАСГ. Среди них 21 мужчина (37.9%) и 38 женщин (62.1%). Воз-

раст больных составлял от 38 до 75 лет: средний возраст – 56.5±17.5 года. Средняя продолжительность заболевания СД2 составляла 3.6±2.7 года. Диагноз НАСГ был поставлен на основании клинических признаков заболевания, биохимического исследования крови, данных ультразвукового исследования печени. Из сопутствующих заболеваний чаще всего регистрировались следующие: ожирение – 59 больных (100%), гипертоническая болезнь – 55 больных (93.2%), хроническая сердечная недостаточность – 49 больных (83.1%), хронический гастрит – 32 больных (54.2%).

Критериями исключения из исследования являлись: вирусные гепатиты, злокачественные новообразования, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая почечная недостаточность.

Больные были разделены на 2 группы. Первая группа пациентов (33 человека) находилась на базисном лечении: сахароснижающая терапия (таблетированные препараты сульфонилмочевины и бигуаниды), витамины – В1, В6, В12 (5% растворы по 1 мл внутримышечно 1 раз в день), гепатопротекторы: карсил (эквивалент силимарина, 35 мг) по две таблетки 3 раза в день во время еды, эссливер форте (эссенциальные фосфолипиды, 300 мг) по две таблетки 3 раза в день, антигипертензивная терапия (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – эналаприл 10 мг) по одной таблетке 1 раз в день, в течение 10 дней. Вторая группа пациентов (26 человек) дополнительно к базисной терапии получала мелаксен (Unifarm, Inc., США) по одной таблетке, содержащей 3 мг мелатонина, 1 раз в день за 30-40 минут перед сном в течение 10 дней.

Исследования изменений липидного обмена у пациентов проводилось биохимическими методами при помощи определения концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицеридов, β-липопротеидов в сыворотке крови при помощи наборов реагентов («Bio-La-Test», Erba Lachema s.r.o., Чехия) фотокolorиметрическим методом на биохимическом анализаторе Klima 15MC (Испания).

Величины индекса атерогенности (ИА) определяли как отношение разности ОХС и ЛПНП к ЛПВП (ИА = (ОХС-ЛПНП)/ЛПВП).

Концентрацию глюкозы натощак и постпрандиальный уровень глюкозы оценивали с помощью глюкометра «Сателлит Плюс».

Уровень инсулина определяли путем исследования его концентрации в сыворотке крови общепринятым методом иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов DRG (США).

Концентрацию С-пептида определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом (DRG, Австрия).

Исследование гликированного гемоглобина (HbA1c) выполнялось с использованием иммуноферментного метода на ИФА «Униплан» (по стандарту NGSP).

Для определения активности холинэстеразы, отражающей белок-синтезирующую функцию печени, применяли метод, основанный на действии фермента на бутирилтиохолин, в результате чего в ходе гидролиза образуются масляная кислота и тиохолинйодид. Тиохолинйодид затем вступает в реакцию с дитио-бис-нитробензойной кислотой с образованием желтого окрашивания. Показателем активности холинэстеразы служило увеличение оптической плотности при 405 нм. Анализ осуществляли с использованием набора реактивов для определения активности холинэстеразы («Bio-La-Test», Erba Lachema s.r.o., Чехия).

Статистическая обработка материала включала использование стандартных методов вариационной статистики (расчет средних значений (M), ошибки средних значений (m), t -критерия Стьюдента) и непараметрического теста Вилкоксона с использованием прикладных программ «STATISTICA 6.0». Достоверными считались различия при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первой группе пациентов, находящихся на стандартном лечении, включающем гепатопротекторы, происходило уменьшение уровня β -липопротеидов и общего холестерина в 1.2 и 1.3 ($p < 0.05$) раза соответственно (Таблица 3). Известно, что статины и силимарин, обладают положительным действием при дислипидемии [12, 13]. Во второй группе больных после комбинированной терапии с мелаксеном происходило снижение содержания β -липопротеидов в 1.8 ($p < 0.05$) раза и холестерина в 1.5 ($p < 0.05$) раза, что более значительно, чем в 1-ой группе пациентов. Известно, что мелатонин уменьшает содержание липопротеидов низкой плотности, вызывает снижение индекса атерогенности, а также ингибирует действие оксида азота, занимающее ведущее место в патогенезе атеросклероза [14]. Так, индекс атеро-

генности после базисного лечения уменьшался в 1.4 ($p < 0.05$) раза, а после комбинированного лечения с мелаксеном – в 2.1 ($p < 0.05$) раза.

Концентрация уровня глюкозы натощак в крови пациентов первой группы после базисного лечения уменьшалась в 1.4 ($p < 0.05$) раза, а после комбинированной терапии с мелаксеном – в 1.8 ($p < 0.05$) раза. Постпрандиальный уровень глюкозы в крови пациентов первой группы после базисного лечения снижался в среднем в 1.4 раза ($p < 0.05$), после комбинированного лечения с мелаксеном – в 1.7 раза ($p < 0.05$) (Таблица 1). По-видимому, это было связано со способностью мелатонина увеличивать пролиферацию и неогенез β -клеток, улучшать чувствительность к инсулину и уменьшать степень выраженности окислительного стресса [15].

Концентрации С-пептида и инсулина в группах больных до и после лечения находились в пределах нормы. Однако наблюдались тенденции к возрастанию данных метаболитов после проводимой терапии. Так, в первой группе уровень С-пептида увеличивался на 29%, инсулина – на 27%. Во второй группе наблюдалось возрастание уровня С-пептида на 38%, инсулина – на 43%.

Активность холинэстеразы в сыворотке крови больных СД2, осложненном НАСГ, была увеличена в 2.2 ($p < 0.05$) раза по сравнению с верхней границей нормы (76-230 мкат/л). Это согласуется с данными о возрастании активности фермента у больных СД2 с ожирением и нарушением липидного профиля [16, 17]. Механизм повреждения печени при СД2 связан со снижением запасов гликогена в гепатоцитах, переполнением печеночных клеток липидами, способствующими развитию стеатоза печени.

После проведения базисного лечения активность холинэстеразы изменялась в сторону нормы, снижаясь в 1.3 ($p < 0.05$) раза. Применение мелаксена на фоне базисной терапии приводило к уменьшению активности холинэстеразы в 1.7 ($p < 0.05$) раза. Скорее всего, данный эффект связан с гиполипидемическим и антиоксидантным действием мелатонина, уровень которого корректируется при приеме мелаксена [18]. По-видимому, улучшение состояния свободнорадикального гомеостаза, а также метаболических процессов, обеспечивающих превращения липидов и углеводов в организме, положительным образом отражалось на синтетической функции печени, о чем свидетельствовало существенное изменение активности холинэстеразы в направлении контроля.

Таблица 1

Влияние комбинированной терапии с мелаксеном на показатели углеводного и липидного обмена в сыворотке крови у больных с сахарным диабетом 2 типа, осложненном неалкогольным стеатогепатитом

Показатели	Единицы измерения	Контрольная группа	1-ая группа (базисное лечение; n=33)		2-я группа (комбинированная терапия с мелаксеном; n=26)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Глюкоза (натощак)	ммоль/л	4.8±0.8	11.7±1.6*	8.6±1.7**	12.3±2.3*	6.8±0.8**
Глюкоза (пост-прандиальная)	ммоль/л	5.6±0.9	13.4±2.1*	9.6±2.4**	13.9±1.9*	8.3±0.9**
HbA1c	%	5.2±0.9	8.9±0.8*	7.2±0.6**	9.2±1.2*	6.3±0.3**
С-пептид	нг / мл	0.3 - 3.7	2.4±0.9	3.1±0.8	2.6±0.8	3.6±0.7
Инсулин	мкЕД /мл	3-20	10.6±1.4	13.5±1.5	10.4±1.4	14.6±1.7
β-липопротеиды (ЛПНП)	ммоль/л	1.7-4.5	12.7± 2.1*	10.3±0.9	12.1±2.5*	6.8±1.9**
ЛПВП		> 1.55	1.34±0.7	1.42±0.5	1.13±0.8	1.43±0.7**
Холестерин	ммоль/л	4.1±0.2	6.8±2.1*	5.3±1.5	6.7±1.9*	4.6±1.1
Коэффициент атерогенности	≤ 3	1.3±0.2	4.0±0.6*	2.8±0.4**	4.7±0.5*	2.2±0.4**

Примечание: достоверность значений ($p \leq 0.05$) (*) - по сравнению с нормой, (**) - по сравнению с патологией

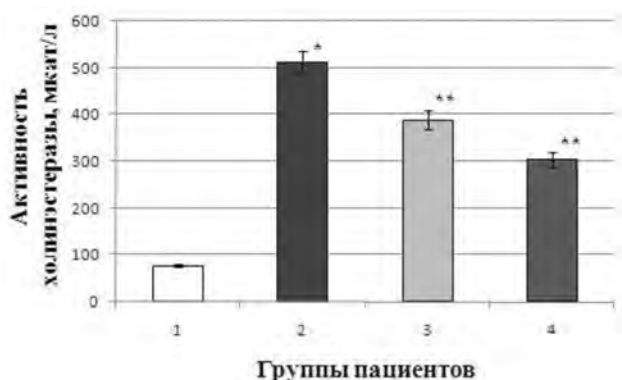


Рис. 1. Активность холинэстеразы у пациентов в норме (1), при сахарном диабете 2 типа, осложненном неалкогольным стеатогепатитом, при проведении базисного лечения (3) и комбинированной терапии с мелаксеном (4).

Таким образом, позитивный эффект комбинированного лечения с применением мелаксена подтверждался рядом клинико-биохимических показателей, оцениваемых при данной патологии. Следует отметить, что побочных эффектов при применении мелаксена на фоне базисной терапии выявлено не было. Проведение комбинированной терапии, включающей мелаксен, при лечении больных оказывало благоприятное влияние на параметры, отражающие состояние углеводного и липидного обмена, а также активность холинэстеразы, характеризующей синтетическую функцию печени. По-видимому, мелаксен, содержащий в своем составе мелатонин, может быстро проявлять свое действие за счет проникновения

данного гормона во все клеточные структуры и его благоприятного регулирующего влияния на метаболические процессы в организме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что использование мелаксена в базисном лечении СД2, осложненном НАСГ, приводило к наиболее выраженному терапевтическому эффекту. Это находило отражение в более значительном улучшении показателей углеводного и липидного обмена, а также активности холинэстеразы, служащей маркером нарушения функционирования печени, у пациентов после комбинированного лечения, включающего мелаксен, по сравнению с базисной терапией. Вероятно, за счет своей антиоксидантной активности мелатонин, уровень которого корректируется при приеме мелаксена, усиливал антиокислительное, липотропное, гепатопротекторное действие базисного лечения.

Работа поддержана Стипендией Президента РФ молодым ученым № СП – 1606.2015.4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Diabetes Atlas / edited by D. Gan. – 3rd Edition. — Brussels: International Diabetes Federation, 2006. — 381 p.
2. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000 / G. Roglic [et al.] // Diabetes Care. — 2005. — V.28, № 9. — P. 2130–2135

3. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity / B.R. Bacon [et al.] // *Gastroenterology*. — 1994. — Vol. 107, №4. — P. 1103–1109.

4. Буеверов А.О. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов, М.В. Маевская // *Терапевтический архив*. — 2007. — №79(8). — С. 1-5.

5. Vitamin E in the treatment of Patients with NASH: Placebo – controlled Double – Blind study / N.E. Daryani [et al.] // *GUT, Internat. Journal of Gastroenterol. and Hepatolog.* 10th UEGW — 2002. — P. 15.

6. Brunt E. Histological grading and staging of Nonalcoholic steatohepatitis / E. Brunt // *Falk Symposium Steatohepatitis*. — 2000. — P.14–16.

7. Мансуров Х.Х. Неалкогольный стеатогепатит – сравнительно новая нозология в гепатологии. / Х.Х. Мансуров // *Проблемы ГАЭЛ*. — 2001. — №1-2. — С.4–9.

8. Попова Т.Н. Свободнорадикальные процессы в биосистемах / Т.Н. Попова [и др.]. — *Старый Оскол: Изд-во Кириллица*, 2008. — 192 с.

9. Беспярых А.Ю. Мелатонин как антиоксидант: основные функции и свойства / А.Ю. Беспярых, О.В. Булакова, В.А. Голиченков // *Успехи современной биологии*. — 2010. — Т.130, №5. — С.487–496.

10. Интенсивность процессов апоптоза, активность аконитатгидратазы и уровень цитрата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным стеатогепатитом, при применении эпифамина на фоне базисного лечения / С.С. Попов [и др.] // *Биомедицинская химия*. — 2015. — Т. 61,

вып. 3. — С. 400–406.

11. Воздействие мелаксена на активность каспаз и глутатионовой антиоксидантной системы при токсическом поражении печени / С.С. Попов [и др.] // *Acta Natura*. — 2014. — Т. 6, № 2 (21). — С. 52–61.

12. Frascini F. Pharmacology of silymarin / F. Frascini, G. Demartini, D. Esposti // *Clin. Drug Invest.* — 2002. — Vol. 22, № 1. — P. 51–65.

13. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд. — М.: Литтерра, 2011. — С. 49–58.

14. Oemar B.S. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis / B.S. Oemar // *Circulation*. — 1998. — Vol. 97. — P. 2494–2498.

15. Коненков В.И. Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения / В.И. Коненков, В.В. Климонтов, С.В. Мичурин // *Сахарный диабет*. — 2013. — № 2. — С. 11–16.

16. Mack A. The key role butyrylcholinesterase during neurogenesis and neural disorders: an antisense-5' butyrylcholinesterase – DNA study / A. Mack, A. Robitzki // *Progr. Neurobiol.* — 2000. — Vol. 60, № 6. — P. 607–628.

17. Expression and possible functions of the cholinergic system in a murine embryonic stem cell line / L.E. Paroanu [et al.] // *Life Sci*. — 2007. — Vol. 80, № 24–25. — P. 2375–2379.

18. Попов С.С. Применение мелатонина в комбинированной терапии при лечении лекарственного гепатита / С.С. Попов, А.Н. Пашков, В.И. Золотев // *Клиническая медицина*. — 2013. — Т. 91, № 3. — С. 50–53.

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

Попов С. С., кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии

E-mail: popov-endo@mail.ru

Тел.: +7(473) 257-96-78

Пашков А. Н., доктор биологических наук, профессор, Заведующий кафедрой биологии

E-mail: vgma-pashkov@yandex.ru

Тел.: (473) 253-04-13

Воронежский государственный университет
Шульгин К. К., кандидат биологических наук, Доцент кафедры медицинской биохимии и микробиологии

E-mail: kkshulgin@mail.ru

Тел.: (920) 453-17-72, доб. 1111

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

Popov S. S., Doctor of Medicine, Associate Professor, Dept. of Hospital Therapy and Endocrinology

E-mail: popov-endo@mail.ru

Ph.: +7 (473) 257-96-78

Pashkov A. N., PhD, Sc.D., Full Professor, Head of the Department of Biology

E-mail: vgma-pashkov@yandex.ru

Ph.: (473) 253-04-13

Voronezh State University
Shulgin K. K., Ph.D., Associate Professor, Department of Medical Biochemistry and Microbiology

E-mail: kkshulgin@mail.ru

Ph.: (920) 453-17-72, ext. 1111