

УДК 615:613.24:665.353.4

СКРИНИНГ СРЕДСТВ ДЛЯ ФАРМАКОКРЕКЦИИ АЛИМЕНТАРНОГО ОЖИРЕНИЯ ПОСЛЕ ИЗБЫТОЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ ПАЛЬМОВОГО МАСЛА**Е. Ю. Бибик, Н. В. Шипилова, А. Н. Хрусталева, А. В. Деменко,
К. А. Фролов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско**

*ГУ «Луганский государственный медицинский университет», ЛНР,
кафедра фундаментальной и клинической фармакологии,
кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии,
НИЛ «Химэкс» ГОУ ВПО «Луганский национальный университет им. Владимира Даля», ЛНР,
кафедра органической химии и технологий,
ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный университет», РФ*

Скрининговые исследования 9 новых органических соединений проведены на модели высокожировой диеты с использованием пальмового масла. Выявлено наличие свойств потенциального фармакокорректора алиментарного ожирения у 3',9'-dibenzyl-6'-selenoxo-3',4',9',10'-tetrahydro-2''H-spiro[cyclohexane-1,12'-[1,3,5,9]tetraaza[7,11]methano[1,3,5]triazino[1,2-a][1,5]diazocine]-7',11'-(6''H,8''H)-dicarbonitrile.

Ключевые слова: алиментарное ожирение, пальмовое масло, скрининг, фармакокоррекция.

DOI 10.19163/1994-9480-2017-2(62)-111-114

SCREENING OF DRUGS USED IN ALIMENTARY OBESITY RESULTING FROM OVEREXPOSURE TO PALM OIL**E. Yu. Bibik, N. V. Shipilova, A. N. Khrustaleva, A. V. Demenko,
K. A. Frolov, V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko**

*Lugansk State Medical University, Department of Fundamental and Clinical Pharmacology,
Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy,
«Himex» Research Laboratory under Lugansk National University named after V. Dal,
Department of Organic Chemistry and Technology,
Kuban State University, Krasnodar*

We conducted screening tests of 9 new organic compounds on a high-fat diet-induced obesity model with the use of palm oil. We found that 3',9'-dibenzyl-6'-selenoxo-3',4',9',10'-tetrahydro-2''H-spiro[cyclohexane-1,12'-[1,3,5,9]tetraaza[7,11]methano[1,3,5]triazino[1,2-a][1,5]diazocine]-7',11'-(6''H,8''H)-dicarbonitrile held great potential for the treatment of alimentary obesity.

Key words: alimentary obesity, palm oil, screening, pharmacotherapy.

В настоящее время алиментарное ожирение является одним из самых распространенных в мире хронических заболеваний, представляя собой важнейшую биомедицинскую проблему [4]. Последние два века повсеместная автоматизация в быту и на производстве способствовали гиподинамии значительной части населения планеты. Это, в свою очередь, вызвало дисбаланс расхода энергии, изменение течения ряда биохимических процессов и увеличение массы тела человека [6].

Формирующийся у пациентов метаболический синдром также приобретает особую актуальность, поскольку в своей этиологии имеет генетическую предрасположенность, избыточное потребление жиров и гиподинамию [5]. Ведущая роль в патогенезе метаболического синдрома принадлежит инсулинорезистентности, вызванной ею компенсаторной гиперинсулинемией, которая снижает чувствительность инсулиновых рецепторов, вследствие чего глюкоза и жиры, поступающие с пищей, депонируются жировой тканью; подавляет распад жиров, что способствует

ет прогрессированию висцерального ожирения; истощает секреторный аппарат бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к нарушению толерантности к глюкозе, а впоследствии и к сахарному диабету типа 2 [3, 8].

Безусловно, жиры — это обязательный пищевой компонент, который должен присутствовать в ежедневном рационе каждого человека. Однако на сегодняшний день в пищевом рационе среднестатистического человека увеличивается количество пальмового масла, в состав которого входит около 50 % насыщенных жирных кислот. Последние оказывают такое же негативное воздействие на организм, как и гидрогенизированные жиры. Нарушение пространственной конфигурации жирной кислоты, переход ее в транс-форму является неестественным, поэтому при производстве в жирах образуется большое количество транс-изомеров жирных кислот, которые являются чужеродными для организма [7].

В современном мире возрастает удельный вес пальмового масла в рационе жителей нашей планеты.

Это обусловлено в первую очередь его дешевизной и длительным сроком хранения. Тенденция к увеличению спроса на пальмовое масло приводит к тому, что последнее является основой для многих продуктов питания (сгущенное молоко, маргарин, майонез, кондитерские изделия, шоколадные конфеты, детские молочные смеси и т. д.) [1].

В связи с вышеуказанным весьма актуальными являются комплексные детальные исследования по изучению влияния избыточного потребления пальмового масла на функционирование систем организма, а также поиск высокоэффективных и безопасных лекарственных средств для коррекции проявлений и последствий развивающегося метаболического синдрома.

Последнее обусловлено еще и тем обстоятельством, что среди применяемых в клинической практике в настоящее время немногочисленных средств фармакокоррекции алиментарного ожирения отсутствуют высокоэффективные и безопасные препараты.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Поиск потенциально эффективных фармакокорректоров алиментарного ожирения вследствие избыточного длительного потребления пальмового масла.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент был проведен на 72 белых нелинейных половозрелых крысах (самки и самцы) весом 120—180 г, которые были разделены на 11 групп. Первая группа — интактная, животные которой находились на стандартном рационе вивария ГУ «Луганский государственный медицинский университет», ЛНР. Животные второй группы (контрольная) получали ежедневно к суточному рациону пальмовое масло в дозе 30 г/кг на протяжении 6 недель. Крысы третьей — одиннадцатой групп (опытные) получали образцы новых органических соединений **1—9**, синтезированные на базе НИЛ «Химэкс» ГОУ ВПО «Луганский национальный университет им. Владимира Даля» (рис.).

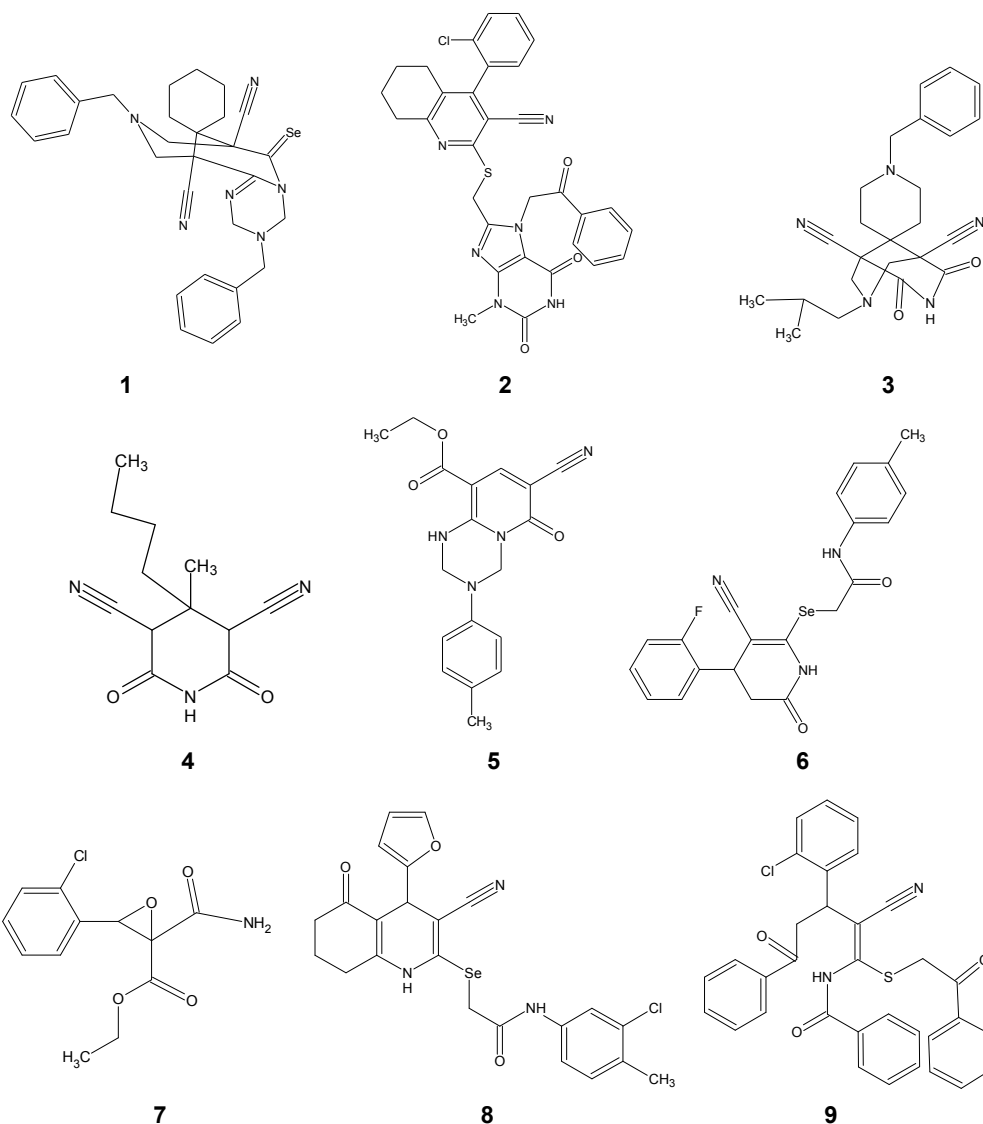


Рис. Образцы новых органических соединений **1—9**, синтезированные на базе НИЛ «Химэкс» ГОУ ВПО «Луганский национальный университет им. Владимира Даля»

Вещества имели разное химическое строение и вводились крысам внутривентрикулярно в дозе 2,5 мг/кг на протяжении 2 недель. В течение эксперимента 1 раз в 7 дней нами осуществлялось контрольное взвешивание животных с последующей оценкой динамики набора веса крыс. Статистическая обработка полученных данных проводилась в два этапа. Вначале оценивалась достоверность различий показателей массы животных различных групп в соответствии с временными периодами исследования по Манну-Уитни. Затем, на втором этапе, с целью оценки динамических изменений исследуемых показателей, полученные данные переводились в центильные значения для каждого периода наблюдения. Анализировалась достоверность отличий центильных величин, характеризующих как собственно массу тела животных, так и абсолютный прирост/убыль массы. Кроме этого оценивалась относительная динамика прироста/убыли массы, для чего отдельно по каждому периоду наблюдения проводился перерасчет центильных данных. В связи с небольшим количеством животных в группах и гибелью отдельных особей в некоторых из групп, для оценки достоверности отличий использовалась модифицированная методика Уилкоксона. Все расчетные процедуры проводились в программной среде «Statistica» 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пребывание лабораторных животных контрольной группы на высокожировой диете 6 недель привело к увеличению массы тела на 121 % (табл.). Эти результаты согласуются с данными, полученными нами в ранее проведенных исследованиях на животных разных периодов онтогенеза [2].

Животные опытных групп на протяжении 6-недельного экспериментального моделирования алиментарного ожирения тоже равномерно усиленно увеличивали свою массу.

По истечению этого периода лабораторные крысы третьей группы за первую неделю фармакокоррекции веществом 1 имели абсолютную убыль — 12,17 %, за вторую неделю потеряли еще 10,75 % (табл.). В целом масса крыс этой группы за двухнедельный период фармакокоррекции уменьшилась в 1,27 раза и приблизилась к значениям, зарегистрированным у крыс интактной группы. Следует отметить, что гибели животных в этой группе не было, поведенческие реакции были адекватными, крысы были спокойными с гладкой шерстью. На последних сроках отмечалась дряблость шерстяного покрова.

В четвертой группе после ежедневного внутривентрикулярного введения крысам вещества 2 тоже отсутствовали смертность и агрессивное поведение, но потеря массы на протяжении первой недели составила 8,02 %, а на протяжении второй недели была на уровне статистической погрешности.

Животные пятой группы незначительно теряли в массе тела после отмены пальмового масла (аналогично крысам контрольной группы), однако в период введения вещества 3 были очень агрессивны по отношению друг к другу и к экспериментаторам, проявляли высокую двигательную активность. С четвертых суток начала сильно выпадать шерсть. На седьмой день под кожей всех животных были обнаружены обширные кровоподтеки. На четырнадцатые сутки одна крыса погибла.

Наибольшая гибель (4 из 6) наблюдалась у животных шестой группы, получавших вещество 4,

Динамика изменения массы крыс в эксперименте ($M \pm m$)

Группа	№ группы	1 день	1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.	5 нед.	6 нед.	7 нед.	8 нед.
Интактная	1	153,8 ± 18,8	178,8 ± 20,9	193,5 ± 17,5	194,5 ± 21,0	201,2 ± 21,7	201,3 ± 19,3	201,2 ± 24,5	205,0 ± 24,0	208,0 ± 24,2
Контроль	2	122,8 ± 29,3	144,7 ± 32,1	170,2 ± 32,9	181,3 ± 29,8	198,3 ± 29,3	256,8 ± 55,4	271,3 ± 45,1	267,7 ± 43,4	260,8 ± 41,4
1	3	154,8 ± 14,8	178,7 ± 17,7	193,7 ± 21,1	218,7 ± 23,7	232,7 ± 26,7	261,7 ± 27,9	260,5 ± 32,3	228,8 ± 37,8	204,2 ± 35,1
2	4	166,3 ± 23,2	198,8 ± 27,1	215,7 ± 26,0	234,3 ± 28,7	244,5 ± 26,2	276,5 ± 30,3	289,2 ± 30,4	266,0 ± 22,8	262,0 ± 19,2
3	5	168,2 ± 23,0	193,2 ± 29,1	207,8 ± 26,6	228,3 ± 33,9	240,7 ± 29,5	270,2 ± 33,3	278,3 ± 32,0	267,2 ± 37,8	261,3 ± 44,8
4	6	164,7 ± 15,3	192,3 ± 17,4	209,0 ± 18,9	235,0 ± 23,5	247,0 ± 26,5	269,2 ± 23,5	286,7 ± 22,0	282,6 ± 26,2	263,3 ± 25,2
5	7	143,0 ± 34,6	143,0 ± 33,8	169,3 ± 34,2	186,2 ± 34,3	201,7 ± 38,9	213,0 ± 39,6	248,5 ± 40,8	263,2 ± 36,7	247,6 ± 41,3
6	8	178,0 ± 8,0	210,8 ± 8,6	224,8 ± 8,0	244,0 ± 12,0	258,8 ± 17,0	288,2 ± 16,4	298,2 ± 18,2	289,0 ± 18,9	281,7 ± 16,9
7	9	124,5 ± 15,0	152,2 ± 14,9	170,0 ± 12,2	191,0 ± 13,0	204,2 ± 14,6	239,3 ± 17,1	252,8 ± 20,4	246,7 ± 19,4	250,7 ± 28,6
8	10	142,5 ± 20,7	157,8 ± 25,1	167,7 ± 25,7	177,7 ± 30,0	183,7 ± 29,4	200,7 ± 31,7	212,2 ± 28,0	210,3 ± 26,7	205,5 ± 26,7
9	11	147,2 ± 15,9	170,2 ± 22,2	183,3 ± 23,9	196,0 ± 24,9	203,8 ± 27,1	216,0 ± 28,6	228,5 ± 24,6	217,2 ± 28,1	212,7 ± 29,7

наблюдалась, начиная с четвертых суток. Все крысы были резко заторможены, вялые, апатичные, потеря массы тела была незначительной.

В седьмой группе на протяжении первой недели фармакокоррекции веществом **5** крысы увеличили свою массу даже после отмены пальмового масла, но на второй неделе их вес стабилизировался. Начиная с пятых суток у всех животных отмечалась припухлость области глазной щели, краснота конъюнктивы, которые исчезли на седьмые сутки. Крысы спокойные с хорошим аппетитом.

Животные восьмой группы также были спокойными, потеря массы была аналогичная, зарегистрированной у крыс контрольной группы. Однако шерсть выпала на протяжении последней недели, сосуды подкожной клетчатки были крайне ломкими (после обычных манипуляций корнцангом оставались кровоизлияния).

Крысы девятой группы, получавшие ежедневно вещество **7**, тоже не отличались выраженной потерей

массы тела, но на шестые сутки имели ослабленный стул и припухлость в области глазной щели.

В опытных десятой и одиннадцатой группах животных нами не выявлены признаки существенного уменьшения массы тела, крысы вели себя спокойно, видимых кожных изменений не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные скрининговые исследования на наличие в спектре фармакологической активности 9 новых органических соединений показали наличие свойств потенциальных фармакокорректоров алиментарного ожирения у соединения **1** (3',9'-dibenzyl-6'-selenoxo-3',4',9',10'-tetrahydro-2'H-spiro[cyclohexane-1,12'-[1,3,5,9]-tetraaza[7,11]-methano[1,3,5]triazino[1,2-a][1,5]diazocine]-7',11'-(6'H,8'H)-dicarbonitrile) и в меньшей степени у соединения **2** (4-(2-chlorophenyl)-2-([3-methyl-2,6-dioxo-7-(2-oxo-2-phenylethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]methyl)thio)-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-carbonitrile).

ЛИТЕРАТУРА

1. Биби́к Е. Ю., Шипилова Н. В. Мелатонин как потенциальный фармакокорректор алиментарного ожирения, вызванного избыточным употреблением пальмового масла в эксперименте // Международный научный институт «Educatio». — 2015. — № 2 (16). — С. 81—89.
2. Биби́к Е. Ю., Шипилова Н. В. Изменения морфометрических показателей селезенки после длительного избыточного потребления пальмового масла и фармакокоррекции мелатонином // Медицинский альманах. — 2016. — № 4 (15). — С. 35—46.
3. ВОЗ центр СМН. Ожирение и избыточный вес // Информационный бюллетень. — 2015. — № 311. — С. 35—42.
4. Кузнецова О. С., Чернышев А. В. Социальные и экономические последствия ожирения (по данным литературы) // Вестник ТГУ. — 2014. — № 3. — С. 1012—1013.
5. Кузнецов А. К. Риск метаболического синдрома и питания населения // Ожирение и метаболизм. — 2015. — № 1. — С. 3—10.
6. Разина А. О., Ачкасов Е. Е., Руненко С. Д. Ожирение: Современный взгляд на проблему // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т. 13, № 1. — С. 3—9.
7. Салехов С. А. Психозомоциональная информационно-энергетическая теория ожирения. — Великий Новгород-Алматы, 2014. — С. 20—25.
8. Bass J., Takahashi J. S. Circadian integration of metabolism and energetic // Science. — 2010. — Vol. 330 (6009). — P. 1349—1354.

REFERENCES

1. Bibik E. Ju., Shipilova N. V. Melatonin kak potencial'nyj farmakokorrektor alimentarnogo ozhireniya, vyzvannogo izbytochnym upotrebleniem pal'movogo masla v jeksperimente // Mezhdunarodnyj nauchnyj institut «Educatio». — 2015. — № 2 (16). — S. 81—89.
2. Bibik E. Ju., Shipilova N. V. Izmenenija morfometricheskikh pokazatelej selezenki posle dlitel'nogo izbytochnogo potreblenija pal'movogo masla i farmakokorrekcii melatoninom // Medicinskij al'manah. — 2016. — № 4 (15). — S. 35—46.
3. ВОЗ центр СМН. Ожирение и избыточный вес // Информационный бюллетень. — 2015. — № 311. — S. 35—42.
4. Kuznecova O. S., Chernyshev A. V. Social'nye i jekonomicheskie posledstviya ozhireniya (po dannym literatury) // Vestnik TGU. — 2014. — № 3. — S. 1012—1013.
5. Kuznecov A. K. Risk metabolicheskogo sindroma i pitaniya naselenija // Ozhirenie i metabolizm. — 2015. — № 1. — S. 3—10.
6. Razina A. O., Achkasov E. E., Runenko S. D. Ozhirenie: Sovremennyy vzgljad na problemu // Ozhirenie i metabolizm. — 2016. — T. 13, № 1. — S. 3—9.
7. Salehov S. A. Psihojemocional'naja informacionno-jenergeticheskaja teorija ozhireniya. — Velikij Novgorod-Almaty, 2014. — S. 20—25.
8. Bass J., Takahashi J. S. Circadian integration of metabolism and energetic // Science. — 2010. — Vol. 330 (6009). — S. 1349—1354.

Контактная информация

Биби́к Елена Юрьевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии, декан фармацевтического факультета, Луганский государственный медицинский университет, e-mail: perlen77@mail.ru