

На правах рукописи



**Полупанов Александр Сергеевич**

**ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА АКТИВНОСТЬ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ  
ФЕРМЕНТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Смоленск – 2011

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук, доцент

Якушева Елена Николаевна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

Ковалев Георгий Иванович  
Покровская Татьяна Григорьевна

**Ведущая организация:**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится 22 марта 2011 г. в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 208.097.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28)

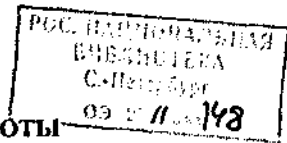
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленской государственной медицинской академии

Автореферат разслан 25 апреля 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Яйленко

2011 А  
3692



### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

#### Актуальность проблемы

Статины – это гипохолестеринемические средства, которые реализуют свой основной эффект за счет ингибирования ключевого фермента синтеза холестерина - 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА редуктазы. В настоящее время статины занимают более 90% рынка антиатеросклеротических препаратов (Красницкий В.Б., 2007; Малышев П.П., Каминная В.И., Кухарчук В.В., 2006). В многочисленных крупных исследованиях доказана их эффективность в предотвращении атеросклероза и снижение риска развития его осложнений (Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., 2006). Кроме того, статины значительно снижают кардиальную и общую смертность (Аронов Д.М., 2007), в том числе и в группе больных сахарным диабетом. Однако, применение статинов в ряде случаев сопровождается развитием нежелательных лекарственных реакций, среди которых гепатотоксичность (Bradford R.H. [et al.], 1991) и миопатия (Gaist D., Chang J., Green I., 2001) требуют мониторинга безопасности. Предполагается, что эти побочные эффекты могут быть связаны со способностью статинов подавлять образование естественного антиоксиданта - убихинона, который образуется из того же предшественника, что и холестерин (Palomaki A., 1998). При назначении статинов происходит активация процессов перекисного окисления липидов, что влечет за собой повреждение мембран клеток и внутриклеточных органоелл, нарушает их структуру и проницаемость (Ланкин В.З., Тихазе А.К., Кухарчук В.В., 2002). Причинами органотоксичности статинов также считаются нарушение синтеза холестерина, приводящее к структурно-функциональным изменениям клеточных и субклеточных мембран и повышение их проницаемости для кальция (Ушкалова Е.А., 2002).

За последнее время в противовес гипотезе активации ПОЛ накопилось большое количество данных научной литературы, свидетельствующих о том, что статины обладают значительными антиоксидантными свойствами, которые они реализуют за счет стимуляции ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы (Дриницина С.В., Затейщиков Д.А., 2005; Wolin M.S., 2000). Причем показано, что чем более выраженной является перекисная окислительная реакция, тем более мощно статины стимулируют антиоксидантную защиту (MacNee W., 2005).

Известно, что лабильность мембран лизосом характерна для патогенеза многих заболеваний, она также отражает повреждающее действие ряда лекарственных средств на субклеточном уровне. Изменение проницаемости лизосомальных мембран является одним из ключевых звеньев цитотоксического действия различных неблагоприятных факторов (Никулин С.Е., 1989), стрессового воздействия (Кременецкая Т.В., 1996), гипоксии, ишемии и других патологических состояний, сопровождающихся резкой активацией выработки активных форм кислорода и образованием большого количества недоокисленных соединений.

В связи с вышеизложенным представляется актуальным изучить влияние статинов на активность лизосомальных ферментов в органах, являющихся основными мишенями их органотропного повреждающего эффекта, а также исследовать действие статинов на проницаемость лизосомальных мембран в условиях аллоксанового диабета – патологии, основным патогенетическим звеном которой является резкая стимуляция процессов перекисного окисления липидов, приводящая к тяжелому повреждению мембран клеток и органелл.

### **Цель исследования**

Изучить влияние статинов на активность лизосомальных ферментов в печени, скелетной мышце и миокарде при экспериментальном аллоксановом диабете.

### **Задачи исследования**

1. Исследовать активность лизосомальных ферментов (катепсина Д,  $\beta$ -галактозидазы, ДНКазы) в печени, скелетной мышце и миокарде у крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом.
2. Изучить влияние ловастатина и симвастатина на активность лизосомальных ферментов (катепсина Д,  $\beta$ -галактозидазы, ДНКазы) в печени, скелетной мышце и миокарде у интактных крыс.
3. Изучить влияние ловастатина и симвастатина на активность лизосомальных ферментов (катепсина Д,  $\beta$ -галактозидазы, ДНКазы) в печени, скелетной мышце и миокарде у крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом.
4. Сравнить влияние изучаемых препаратов на стабильность лизосомальных мембран в норме и при аллоксановом диабете.
5. Изучить влияние ловастатина и симвастатина на уровень глюкозы и инсулина при аллоксановом диабете.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в сравнительном аспекте изучено плеiotропное влияние гиполипидемических средств из группы статинов на состояние лизосомальных мембран у животных без патологии и у животных с экспериментальным аллоксановым диабетом. Исследовано действие статинов на показатели углеводного обмена при аллоксановом диабете.

Установлено, что курсовое применение ловастатина и симвастатина у интактных крыс вызывает лабильзацию мембран лизосом в печени и скелетной мышце.

Впервые выявлено разнонаправленное действие статинов на состояние лизосомальных мембран в условиях нормы и мембранной патологии.

На модели экспериментального аллоксанового диабета впервые показано стабилизирующее действие ингибиторов 3-гидрокси-3-

метилглутарил-КоА редуктазы на проницаемость лизосомальных мембран в печени, миокарде и скелетной мышце.

Выявлен антигипергликемический эффект статинов при аллоксановом диабете.

#### **Практическая значимость**

Результаты исследования позволяют учитывать в патогенезе органотоксичности статинов их действие на процессы стабилизации лизосомальных мембран, что может являться пусковым звеном в развитии повреждающего действия препаратов на внутренние органы, в частности печень и скелетные мышцы. В работе показано, что при аллоксановом диабете происходит выраженное нарушение структурно-функциональной целостности мембран лизосом исследуемых органов, которое в определенной степени подвергается коррекции назначением гиполипидемических препаратов из группы ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА редуктазы. Полученные данные могут быть использованы для оценки возможности применения статинов при сахарном диабете с целью коррекции возникающих структурно-функциональных и метаболических нарушений. Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедр фармакологии с курсом фармакотерапии ФПДО и патофизиологии ГОУ ВПО РязГМУ Минздравоохранения России.

#### **Основные положения, выносимые в защиту**

1. Ловастатин и симвастатин, назначаемые intactным животным, вызывают зависящее от длительности курса, обратимое после отмены препаратов, умеренное стабилизирующее действие на мембраны лизосом в тканях печени и скелетной мышцы.

2. Экспериментальный аллоксановый диабет у крыс сопровождается резкой, нарастающей стабилизацией лизосомальных мембран в тканях печени, скелетной мышцы и миокарда.

3. Ловастатин и симвастатин, назначаемые курсом, на фоне экспериментального аллоксанового диабета проявляют антигипергликемический эффект и стабилизирующее действие на мембраны лизосом во всех исследуемых органах.

4. Ловастатин и симвастатин оказывают модулирующее действие на проницаемость лизосомальных мембран в зависимости от исходного состояния – условий нормы и мембранной патологии.

#### **Внедрение результатов в практику**

Основные положения работы используются в учебном процессе при обучении студентов, клинических интернов и ординаторов на кафедрах фармакологии с курсом фармакотерапии ФПДО, патофизиологии ГОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

### **Апробация работы**

Материалы исследования представлены на XIV Российском конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2007); доложены и представлены на конференции, посвященной диплому аспиранта (Рязань, 2007), на II международном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения - 2007» (Санкт-Петербург, 2007), на двух ежегодных научных конференциях РязГМУ им. акад. И.П. Павлова (Рязань, 2007, 2010), на V Конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» (Москва, 2008), на I международной (VIII итоговой) научно-практической конференции молодых ученых ЧелГМА (Челябинск, 2010). Апробация работы проведена на совместной конференции кафедр фармакологии с курсом фармакотерапии ФПДО, патофизиологии, пропедевтики внутренних болезней, профильных гигиенических дисциплин, внутренних болезней и поликлинического обучения, фармакогнозии с курсом ботаники ГОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России (16 сентября 2010 г.).

### **Публикации**

Основные положения диссертации опубликованы в 15 работах в центральной и местной печати, в том числе 3 статьи в рекомендованных журналах ВАК РФ.

### **Структура диссертации**

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания использованных материалов и методов исследования, 7 подглав изложения полученных данных, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 247 источников, из них отечественной - 136 и зарубежной - 111 источников, за последние 5 лет более 25%. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 18 рисунками.

Диссертация выполнялась по основному плану научно-исследовательских работ ГОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России (номер государственной регистрации темы 012002 02323).

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на 200 белых пелинейных крысах - самцах массой 150 – 220 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Животные были разделены на 15 серий, каждая из которых включала по 7 крыс.

Экспериментальный сахарный диабет у подопытных крыс моделировали однократным внутримышечным введением 5% свежеприготовленного водного раствора аллоксана («Sigma») в дозе 125 мг/кг массы. Предварительно животные не получали пищу в течение 24 часов

при свободном доступе к воде (И.В. Матвеева, 1992). Содержание глюкозы в крови хвостовой вены определяли на 3-е сутки после инъекции аллоксана (И.В. Матвеева, 1992). Критериями включения в эксперимент являлись:

- уровень гликемии более 13 ммоль/л (И.В. Матвеева, 1992),
- выживание животных в течение всего периода исследования.

Животным опытных серий вводили внутривенно ловастатин в дозе 20 мг/кг массы (В.П. Фесенко [и др.], 2000), симвастатин в дозе 24 мг/кг массы (Писаренко О.И., Студнева И.М., Ланкин В.З., 2001).

В соответствии с целью и задачами исследования схема эксперимента предполагала формирование следующих серий животных: 1 серия – контроль – интактные крысы; 2 серии – контроль диабета (контроль патологии) – животные с экспериментальным аллоксановым диабетом, у которых исследуемые показатели определяли на 7 и 14 сутки после формирования диабета; 6 серий – интактные животные, которым назначали ловастатин и симвастатин курсом 7 и 14 дней, последствие оценивали на 7 день отмены препарата; 6 серий – опытные животные с аллоксановым диабетом, которым назначали ловастатин и симвастатин курсом 7 и 14 дней, последствие изучали на 7 день отмены препарата.

Исследуемые лекарственные препараты (ловастатин и симвастатин) крысам вводили внутривенно ежедневно 1 раз в день в 18 часов с помощью металлического зонда курсом 7 и 14 дней в виде свежеприготовленной на дистиллированной воде суспензии. В группах контроля вводили в те же сроки внутримышечно и внутривенно дистиллированную воду. При исследовании фармакологической активности изучаемых статинов на фоне аллоксанового диабета препараты вводили с 3 дня после инъекции аллоксана при лабораторном подтверждении развития диабета. Забой животных выполняли под эфирным наркозом в соответствии с общепринятыми правилами эвтаназии на 7 и 14 дни введения, а также на 7 день отмены препаратов.

Кровь у наркотизированных животных забирали из брюшной аорты в месте ее бифуркации в центрифужные пробирки. Плазму крови для определения инсулина получали после 10-минутного центрифугирования при 3000 об/мин.

Для определения активности лизосомальных ферментов печень, бедренную мышцу и сердце, отмытое в физиологическом растворе, измельчали и гомогенизировали на холоде с помощью гомогенизатора Heidolph D1AX 900 (Германия) при 24000 об/мин в течение 1 минуты в 0,25M растворе сахарозы, содержащем 1мM ЭДТА. Отношение массы биологического материала к объему среды выделения составляло 1:10.

Для осаждения ядер и не разрушенных при гомогенизации клеток гомогенат центрифугировали в течение 10 минут при 1000 g и температуре 4°C. После удаления осадка получали супернатант 1. Для выделения лизосомальной фракции супернатант 1 повторно центрифугировали при 20000 g в течение 30 минут при температуре 4°C. После отделения

супернатанта 2 осадок ресуспендировали в 4 мл. 0,25М раствора сахарозы, содержащего 0,1% тритон X100.

Неседиментируемую активность лизосомальных ферментов определяли в супернатанте 2, седиментируемую активность – в ресуспендированном осадке. Общую активность ферментов рассчитывали как сумму седиментируемой и неседиментируемой активности лизосомальных ферментов. Коэффициент лабильности лизосомальных мембран рассчитывали как отношение неседиментируемой активности фермента к общей.

Для определения активности катепсина Д использовали метод, описанный Anson M.L. (Anson M.L., 1939). Субстратом служил гемоглобин, предварительно денатурированный в течение 2 часов при 60°C в виде раствора, содержащего 80 г/л гемоглобина и 8М мочевицу. Активность катепсина Д выражали в нмоль тирозина / мг белка в минуту. Активность ДНК-азы определяли методом, предложенным Покровским А. А. с соавторами (Покровский А.А., Арчаков А.И., Любимова О.Н., 1968). Субстратом являлся раствор ДНК в концентрации 1 г/л. Активность ДНКазы выражали в нмоль 5 АМФ / мг белка в минуту. Определение активности  $\beta$ -галактозидазы проводили по методу, предложенному Покровским А.А. (Покровский А.А., Арчаков А.И., Любимова О.Н., 1968). В качестве субстрата использовали 4-нитрофенил  $\beta$ -D галактопиранозид. Активность  $\beta$ -галактозидазы выражали в нмоль нитрофенола / мг белка в минуту. Белок определяли микробиуретовым методом.

Содержание глюкозы крови определяли глюкозооксидазным методом (Fisher J., Chromy V., Vozniček J., 1981) с использованием стандартного набора реактивов фирмы LACHEMA, (Чехия) и выражали в ммоль/л.

Концентрацию инсулина в плазме крови исследовали в день забора. Содержание инсулина (мМЕ/л) определяли радиоиммунным методом с использованием стандартной тест-системы IMMUNOTECH (Чехия), с дальнейшей обработкой результатов на анализаторе «Иммунотест» (Москва) в ЦНИЛ ГОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России.

Полученные результаты исследования обработаны методом вариационной статистики. Для каждой серии результатов вычислялась средняя арифметическая сгруппированного ряда (M) и стандартная ошибка средней арифметической (m). Достоверность различий оценивалась с использованием критерия Стьюдента с минимальным уровнем вероятности безошибочного прогноза 95%. Вычисления проводились в приложении Microsoft Excel офисного пакета «Microsoft Office XP».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 7 день развития аллоксанового диабета (табл. 1) наблюдалось повышение неседиментируемой активности катепсина Д в печени, миокарде и скелетной мышце на 180,9% ( $p < 0,001$ ), 233,9% ( $p < 0,001$ ) и 125,6% ( $p < 0,01$ ) соответственно, неседиментируемая активность  $\beta$ -галактозидазы



увеличилась на 147,1% ( $p < 0,001$ ), 216,7% ( $p < 0,001$ ) и 83,3% ( $p < 0,001$ ) соответственно, неседиментируемая активность ДНКазы повысилась на 194,7% ( $p < 0,001$ ), 184,1% ( $p < 0,001$ ) и 237,7% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Седиментируемая активность катепсина Д в печени, миокарде и скелетной мышце на 7 день развития аллоксанового диабета понизилась на 37,3% ( $p < 0,01$ ), 29,0% ( $p < 0,01$ ) и 26,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Седиментируемая активность  $\beta$ -галактозидазы в исследуемых органах достоверно не изменилась. Седиментируемая активность ДНКазы снизилась в печени на 37,9% ( $p < 0,01$ ), в миокарде на 41,3% ( $p < 0,001$ ), в скелетной мышце на 43,6% ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1

Активность лизосомальных ферментов в тканях у интактных животных и животных с аллоксановым диабетом

Фермент		Печень n=7	Миокард n=7	Скелетная мышца n=7
Контроль (интактные животные)				
Катепсин Д	СА	1,42±0,05	0,31±0,02	0,87±0,02
	НСА	2,04±0,02	1,09±0,10	0,90±0,03
$\beta$ -галактозидаза	СА	0,86±0,09	0,020±0,003	0,015±0,003
	НСА	1,36±0,11	0,18±0,03	0,66±0,04
ДНКазы	СА	1,03±0,05	1,89±0,04	0,94±0,04
	НСА	0,57±0,03	0,82±0,02	0,61±0,02
Аллоксановый диабет (7 день)				
Катепсин Д	СА	0,89±0,10 *	0,22±0,01 *	0,64±0,06 *
	НСА	5,73±0,30 *	3,64±0,25 *	2,03±0,17*
$\beta$ -галактозидаза	СА	0,67±0,05	0,025±0,002	0,022±0,004
	НСА	3,36±0,18 *	0,57±0,04 *	1,21±0,06 *
ДНКазы	СА	0,64±0,06 *	1,11±0,09 *	0,53±0,05 *
	НСА	1,68±0,11 *	2,33±0,12 *	2,06±0,09 *
Аллоксановый диабет (14 день)				
Катепсин Д	СА	0,73±0,06 *	0,19±0,03 *	0,52±0,07*
	НСА	6,14±0,21*	3,93±0,29*	2,17±0,13*
$\beta$ -галактозидаза	СА	0,38±0,05*	0,021±0,005	0,020±0,003
	НСА	3,86±0,28*	0,59±0,04*	1,39±0,11*
ДНКазы	СА	0,55±0,05*	0,93±0,07*	0,44±0,04*
	НСА	1,83±0,10*	2,56±0,10*	2,37±0,14*

Примечание: здесь и далее СА – седиментируемая активность, НСА – неседиментируемая активность.

\* - отмечена достоверность изменений по отношению к контролю (интактные животные),

\*\* - отмечена достоверность изменений по отношению к контролю диабета.

На 14 день развития экспериментального диабета неседиментируемая активность катепсина Д в печени, миокарде и скелетной мышце повысилась на 201,0% ( $p < 0,001$ ), 260,6% ( $p < 0,001$ ) и 141,1% ( $p < 0,001$ ) соответственно, неседиментируемая активность  $\beta$ -галактозидазы увеличилась на 183,8% ( $p < 0,001$ ), 227,8% ( $p < 0,001$ ) и 110,6% ( $p < 0,001$ ) соответственно, неседиментируемая активность ДНКазы повысилась на 221,1% ( $p < 0,001$ ), 212,2% ( $p < 0,001$ ) и 288,5% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

На 14 сутки аллоксанового диабета седиментируемая активность катепсина Д понизилась в печени на 48,6% ( $p < 0,001$ ), в миокарде на 38,7% ( $p < 0,05$ ), в скелетной мышце на 40,2% ( $p < 0,01$ ). Седиментируемая активность  $\beta$ -галактозидазы в печени снизилась на 55,8% ( $p < 0,01$ ), в миокарде и скелетной мышце достоверно не изменилась. Седиментируемая активность ДНКазы в печени, миокарде и скелетной мышце уменьшилась на 46,6% ( $p < 0,001$ ), 50,8% ( $p < 0,001$ ) и 53,2% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Коэффициенты лабильности лизосомальных мембран для исследуемых ферментов на 7 и 14 сутки развития аллоксанового диабета значительно повысились во всех исследуемых органах, кроме коэффициента лабильности для  $\beta$ -галактозидазы в скелетной мышце.

Полученные изменения связаны с тем, что в патогенезе аллоксанового диабета большое значение имеет развитие окислительного стресса из-за генерации активных форм кислорода, что провоцирует повреждение биологических мембран (Ланкин В.З., Тихазе А.К., Белевков Ю.Н., 2001). Дефицит инсулина, оказывающего ингибирующее действие на активность лизосомальных ферментов, также способствует росту неседиментируемой активности лизосомальных гидролаз (Матвеева И.В., 1992). Активация перекисного окисления липидов при инсулиновой недостаточности вызывает модификацию структуры липопротеиновых комплексов, приводит к нарушению проницаемости мембран, изменению состояния мембраносвязанных белков (Гурина А.Е., Даугаев С.Г., 1999). Кроме того, при аллоксановом диабете серьезно повреждается система антиоксидантной защиты (Еременко Н.Н., 2005, Казаков С.А., 1997).

Курсовое 7-дневное введение ловастатина intactным животным сопровождалось снижением в миокарде неседиментируемой активности ДНКазы и  $\beta$ -галактозидазы на 14,6% ( $p < 0,05$ ) и 61,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно по отношению к контролю. На 14 день курсового применения ловастатина отмечалось повышение неседиментируемой активности катепсина Д в печени на 22,5% ( $p < 0,05$ ) и скелетной мышце – на 37,8% ( $p < 0,05$ ). В миокарде неседиментируемая активность катепсина Д понизилась на 34,9% ( $p < 0,05$ ). Седиментируемая активность катепсина Д имела тенденцию к снижению во всех исследуемых органах.

Неседиментируемая активность  $\beta$ -галактозидазы на 14 сутки назначения ловастатина в миокарде снизилась на 66,7% ( $p < 0,05$ ), в печени и скелетной мышце имела тенденцию к повышению. Седиментируемая

активность  $\beta$ -галактозидазы в печени понизилась на 66,3% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем.

Неседиментируемая активность ДНКазы на 14 сутки курсового применения ловастатина возросла в печени и скелетной мышце на 26,3% ( $p < 0,05$ ) и 23,0% ( $p < 0,05$ ) соответственно по сравнению с контролем. В миокарде неседиментируемая активность фермента понизилась на 22,0% ( $p < 0,01$ ). Седиментируемая активность ДНКазы незначительно уменьшилась относительно контроля во всех исследуемых органах.

На 7 день отмены ловастатина наблюдалась следующая динамика активности лизосомальных ферментов: неседиментируемая активность катепсина Д в печени и скелетной мышце оставалась повышенной по сравнению с уровнем контроля на 14,2% ( $p < 0,05$ ) и 18,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Неседиментируемая активность  $\beta$ -галактозидазы в миокарде сохранялась пониженной на 44,4% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. Остальные показатели активности лизосомальных ферментов от показателей нормы достоверно не отличались.

При оценке действия ловастатина достоверные изменения коэффициента лабильности для всех изучаемых ферментов по сравнению с показателями контроля выявлены на 14 сутки. Наблюдалось повышение коэффициента лабильности в печени для всех исследуемых ферментов, в скелетной мышце - для катепсина Д и снижение коэффициента лабильности в миокарде для ДНКазы и  $\beta$ -галактозидазы. На 7 день отмены ловастатина коэффициент лабильности оставался повышенным в печени для катепсина Д и ДНКазы, в мышечной ткани - для катепсина Д.

При курсовом назначении симвастатина интактным крысам отмечалась сходная динамика активности лизосомальных ферментов в исследуемых органах.

Семидневный курс применения симвастатина вызывал повышение неседиментируемой активности  $\beta$ -галактозидазы в скелетной мышце на 27,3% ( $p < 0,05$ ) относительно контроля.

При 14 дневном введении симвастатина отмечалось увеличение неседиментируемой активности катепсина Д в печени и скелетной мышце на 18,1% ( $p < 0,05$ ) и 32,2% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Неседиментируемая активность  $\beta$ -галактозидазы в миокарде снизилась на 38,9% ( $p < 0,05$ ), а в скелетной мышце повысилась на 28,8% ( $p < 0,05$ ) относительно уровня контроля.

Неседиментируемая активность ДНКазы в миокарде снизилась на 17,1% ( $p < 0,01$ ), а в скелетной мышце повысилась на 27,9% ( $p < 0,05$ ). Седиментируемая активность исследуемых ферментов достоверно от показателей интактных животных не отличалась.

На 7 день отмены симвастатина сохранялась повышенной относительно контроля неседиментируемая активность катепсина Д в печени и скелетной мышце на 13,2% ( $p < 0,05$ ) и 20,0% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Остальные показатели активности лизосомальных ферментов достоверно от уровня нормы не отличались.

При оценке изменений коэффициента лабильности на фоне курсового введения симвастатина intactным крысам установлено, что 7-дневное применение препарата вызывало повышение показателя в скелетной мышце для катепсина Д. При назначении симвастатина курсом 14 дней коэффициент лабильности для катепсина Д увеличился по сравнению с контролем в печени и скелетной мышце. Для ДНКазы исследуемый показатель повысился в скелетной мышце. На 7 день отмены симвастатина коэффициент лабильности для катепсина Д в печени и скелетной мышце оставался повышенным по сравнению с уровнем контроля.

Результаты, полученные при изучении влияния статинов на активность лизосомальных ферментов и коэффициент лабильности в печеночной и мышечной тканях в условиях нормы могут объясняться их органотропностью и, видимо, потенциальным органотоксическим действием препаратов. Ловастатин и симвастатин - липофильные вещества, поэтому они хорошо проникают в ткани и накапливаются в печени и скелетной мышце (Ушкалова Е.А., 2002; Hodel C., 2002). Причинами влияния статинов на мембраны могут быть блокада синтеза убихинона, которая инициирует активацию ПОЛ (Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н., 2001), повреждение мембран, ДНК и белков (Затейщиков Д.А., 2005); нарушение синтеза холестерина и производных мевалоновой кислоты (фарнезол, геранилгераниол и др.), являющихся структурными компонентами мембран. Структурно-функциональные изменения клеточных и субклеточных мембран вызывают повышение их проницаемости для кальция, усиленное сокращение миофибрилл, нарушают метаболические процессы в митохондриях и энергообеспечение клетки (Ушкалова Е.А., 2002; Watten J.D., Blumberg P.C., Thompson P.D., 2002).

Следует отметить, что лабилизация лизосомальных мембран в печени и скелетной мышце при назначении исследуемых статинов intactным животным выражена незначительно, в миокарде она не выявлена. Это может быть связано с тем, что повышение уровня пероксидации липидов при использовании статинов сопровождается одновременной стимуляцией системы антиоксидантной защиты (Козлов С.Г., Лякишев А.А., 1999; MacNee W., 2005).

Снижение лабилизации лизосомальных мембран в ткани миокарда может происходить в результате комплекса специфических плейотропных эффектов статинов (Аронов Д.М., 2001; Дриницина С.В., Затейщиков Д.А., 2005).

Данные, полученные на 7 день отмены ловастатина и симвастатина позволяют говорить об обратимости процессов, вызванных статинами.

При 7-дневном применении ловастатина на фоне аллоксанового диабета (табл. 2) неседиментируемая активность катепсина Д в печени и миокарде снижалась относительно уровня активности в серии контроля

диабета на 16,8% ( $p < 0,05$ ) и 28,3% ( $p < 0,01$ ) соответственно, в скелетной мышце достоверно от показателей контроля патологии не отличалась. По сравнению с данными у интактных животных в печени, миокарде и скелетной мышце неседиментируемая активность катепсина Д оставалась повышенной на 133,8% ( $p < 0,001$ ), 139,4% ( $p < 0,001$ ) и 84,4% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Седиментируемая активность катепсина Д от уровня показателей контроля диабета во всех исследованных органах не отличалась.

Уровень неседиментируемой активности  $\beta$ -галактозидазы после 7-дневного введения ловастатина на фоне экспериментального диабета в печени, миокарде и скелетной мышце снижался по сравнению с контролем диабета на 42,6% ( $p < 0,001$ ), 45,6% ( $p < 0,01$ ) и 24,8% ( $p < 0,05$ ) соответственно. При этом неседиментируемая активность  $\beta$ -галактозидазы достоверно превышала показатели нормы во всех исследуемых органах.

Таблица 2

Активность лизосомальных ферментов в тканях у животных с экспериментальным сахарным диабетом при назначении ловастатина курсом 7 и 14 дней и на 7 день отмены препарата

Фермент		Печень n=7	Миокард n=7	Скелетная мышца n=7
Применение ловастатина на фоне аллоксанового диабета (7 день)				
Катепсин Д	СА	1,01±0,06 *	0,26±0,03	0,70±0,06 *
	НСА	4,77±0,19 * **	2,61±0,11 * **	1,66±0,10 *
$\beta$ - галактозидаза	СА	0,66±0,05	0,030±0,008	0,025±0,007
	НСА	1,93±0,11 * **	0,31±0,02 * **	0,91±0,08 * **
ДНКаза	СА	0,76±0,03*	1,39±0,08 *	0,68±0,06 *
	НСА	1,29±0,05* **	1,78±0,08 * **	1,69±0,09 * **
Применение ловастатина на фоне аллоксанового диабета (14 день)				
Катепсин Д	СА	0,84±0,07*	0,22±0,02 *	0,66±0,06 *
	НСА	5,19±0,18 * **	2,98±0,23 * **	1,69±0,13 * **
$\beta$ - галактозидаза	СА	0,32±0,03 *	0,027±0,005	0,014±0,002
	НСА	2,31±0,11 * **	0,34±0,03 * **	0,96±0,05 * **
ДНКаза	СА	0,70±0,04 * **	1,24±0,06 * **	0,58±0,07 *
	НСА	1,54±0,05 * **	2,12±0,12 * **	1,97±0,08 * **
Аллоксановый диабет 7 день отмены ловастатина				
Катепсин Д	СА	0,72±0,06 *	0,20±0,02 *	0,54±0,05 *
	НСА	6,09±0,32 *	3,90±0,18 *	2,11±0,11 *
$\beta$ - галактозидаза	СА	0,34±0,03 *	0,023±0,004	0,016±0,003
	НСА	3,47±0,15 *	0,49±0,05 *	1,35±0,09 *
ДНКаза	СА	0,60±0,03 *	1,03±0,07 *	0,50±0,05 *
	НСА	1,86±0,09 *	2,51±0,12 *	2,34±0,12 *

Неседиментируемая активность ДНКазы после 7-дневного введения ловастатина на фоне аллоксанового диабета снижалась по сравнению с

контролем диабета в печени, миокарде и скелетной мышце на 23,2% ( $p < 0,05$ ), 23,6% ( $p < 0,01$ ) и 18,0% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Однако, по сравнению с показателями нормы оставалась повышенной в печени, миокарде и скелетной мышце. Седиментируемая активность ДНКазы достоверно не отличалась от уровня в контроле патологии во всех исследуемых органах.

На 14 сутки введения ловастатина животным с аллоксановым диабетом неседиментируемая активность катепсина Д снижалась в печени на 15,6% ( $p < 0,05$ ), в миокарде на 24,2% ( $p < 0,05$ ), в скелетной мышце на 22,1% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем активности в контроле патологии; однако, значительно превышала уровень нормы. Седиментируемая активность катепсина Д достоверно не отличалась от показателей в контроле патологии.

По сравнению с данными серии контроля диабета неседиментируемая активность  $\beta$ -галактозидазы при 14 дневном назначении ловастатина животным с экспериментальным диабетом понижалась в печени, миокарде и скелетной мышце на 40,2% ( $p < 0,01$ ), 42,4% ( $p < 0,01$ ) и 30,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно, оставаясь выше уровня контроля (интактные животные) во всех исследуемых органах. Седиментируемая активность  $\beta$ -галактозидазы во всех исследованных органах от показателей контроля патологии достоверно не отличалась.

Неседиментируемая активность ДНКазы после 14 дневного курса ловастатина на фоне аллоксанового диабета уменьшалась относительно уровня контроля диабета в печени на 15,8% ( $p < 0,05$ ), в миокарде на 17,2% ( $p < 0,05$ ), в скелетной мышце на 16,9% ( $p < 0,05$ ), но сохранялась повышенной по сравнению с контролем (интактные животные). По отношению к контролю патологии седиментируемая активность ДНКазы увеличилась на 27,3% ( $p < 0,05$ ) в печени и на 33,3% ( $p < 0,05$ ) в миокарде; в скелетной мышце достоверных изменений седиментируемой активности ДНКазы по сравнению с показателями контроля патологии не установлено. Нормализации седиментируемой активности фермента не наблюдалось.

7 день отмены ловастатина характеризовался повышением неседиментируемой активности изучаемых ферментов в печени, миокарде и скелетной мышце на фоне значительного снижения седиментируемой активности. При этом показатели активности катепсина Д,  $\beta$ -галактозидазы и ДНКазы во всех изучаемых органах после отмены ловастатина достоверно от уровня активности соответствующих ферментов на 14 день исследования в группе контроля патологии не отличались.

При введении ловастатина животным с аллоксановым диабетом на 7 сутки наблюдалось понижение коэффициента лабильности по отношению к контролю патологии для катепсина Д в миокарде и скелетной мышце, для ДНКазы во всех исследуемых органах, для  $\beta$ -галактозидазы в печени и в миокарде. Следует отметить, что показатели не нормализовались для катепсина Д и для ДНКазы во всех изучаемых тканях, для  $\beta$ -галактозидазы – в печени. На 14 сутки введения ловастатина коэффициент лабильности снижался по сравнению с контролем патологии для катепсина Д – в печени и

скелетной мышце, для  $\beta$ -галактозидазы – в печени и миокарде, для ДНКазы – во всех исследуемых органах. Однако, нормализация коэффициента лабильности наблюдалась только для  $\beta$ -галактозидазы в миокарде. Коэффициент лабильности для катепсина Д в миокарде сохранялся на уровне контроля диабета. После отмены препарата происходило существенное увеличение коэффициента лабильности во всех сериях опыта.

Применение симвастатина на фоне аллоксанового диабета (табл. 3) на 7 сутки вызывало снижение неседиментируемой активности катепсина Д по сравнению с контролем диабета в печени на 19,9% ( $p < 0,05$ ), в миокарде на 32,4% ( $p < 0,01$ ), в скелетной мышце на 21,7% ( $p < 0,05$ ); на 14 сутки введения симвастатина показатель оставался пониженным по сравнению с контролем диабета на 19,4% ( $p < 0,05$ ), 21,6% ( $p < 0,05$ ) и 21,2% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Повышение седиментируемой активности катепсина Д на 32,9% ( $p < 0,05$ ) отмечалось только в печени на 14 день использования симвастатина на фоне аллоксанового диабета. Следует отметить, что исследуемые показатели достоверно превышали уровень нормы.

Неседиментируемая активность  $\beta$ -галактозидазы снижалась по сравнению с контролем патологии в печени, миокарде и скелетной мышце на 7 день применения симвастатина на фоне аллоксанового диабета на 39,0% ( $p < 0,01$ ), 31,6% ( $p < 0,05$ ) и 25,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно, на 14 день назначения препарата – на 45,1% ( $p < 0,01$ ), 27,1% ( $p < 0,05$ ) и 33,8% ( $p < 0,05$ ) соответственно. При этом уровень неседиментируемой активности  $\beta$ -галактозидазы в печени, миокарде и скелетной мышце на 7 и 14 дни назначения симвастатина существенно превышал показатели интактных животных.

Неседиментируемая активность ДНКазы на 7 день введения симвастатина животным с аллоксановым диабетом уменьшалась относительно контроля диабета в печени на 32,7% ( $p < 0,01$ ), в миокарде на 21,0% ( $p < 0,05$ ) и в скелетной мышце на 26,2% ( $p < 0,01$ ), оставаясь достоверно выше уровня контроля (интактные животные). Седиментируемая активность ДНКазы в печени от уровня контроля патологии не отличалась, а в миокарде и скелетной мышце повышалась по сравнению с контролем диабета на 31,5% ( $p < 0,05$ ) и 37,7% ( $p < 0,05$ ) соответственно, не достигая при этом показателей нормы.

На 14 день применения симвастатина у животных с аллоксановым диабетом отмечалось снижение неседиментируемой активности ДНКазы по сравнению с контролем диабета в печени, миокарде и скелетной мышце на 19,7% ( $p < 0,05$ ), 21,1% ( $p < 0,05$ ) и 21,5% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Нормализации уровня неседиментируемой активности ДНКазы при этом не наблюдалось. Седиментируемая активность ДНКазы превышала показатели контроля диабета в печени на 32,7% ( $p < 0,05$ ), в миокарде на 36,6% ( $p < 0,05$ ) и в скелетной мышце на 50,0% ( $p < 0,05$ ), но не достигала уровня нормы.

Коэффициент лабильности катепсина Д при введении симвастатина крысам с аллоксановым диабетом снижался в печени и скелетной мышце на

7 и 14 сутки, а в миокарде только на 7 сутки. Аналогичные изменения коэффициента лабильности для  $\beta$ -галактозидазы наблюдались в печени и миокарде.

Коэффициент лабильности для ДНКазы был снижен по сравнению с уровнем патологии во всех исследуемых органах на 7 и 14 сутки введения симвастатина. Следует отметить, что нормализации коэффициента лабильности в исследуемых органах на 7 и 14 дни применения симвастатина не отмечалось.

Полученные данные позволяют считать, что статины оказывают мембранопротективный эффект при экспериментальном аллоксановом диабете. Мембраностабилизирующие свойства статинов могут быть связаны с рядом антиоксидантных эффектов, характерных для препаратов этой фармакологической группы. Под действием статинов угнетается экспрессия прооксидантных ферментативных систем и активизируется синтез антиоксидантных ферментов (Дриницина С.В., Затеишиков Д.А., 2005).

Таблица 3

Активность лизосомальных ферментов в тканях у животных с экспериментальным сахарным диабетом при назначении симвастатина курсом 7 и 14 дней и на 7 день отмены препарата

Фермент		Печень n=7	Миокард n=7	Скелетная мышца n=7
Применение симвастатина на фоне аллоксанового диабета (7 день)				
Катепсин Д	СА	1,14±0,06 *	0,26±0,04	0,77±0,04
	НСА	4,59±0,18 * **	2,46±0,13 * **	1,59±0,07 * **
$\beta$ - галактозидаза	СА	0,73±0,05	0,026±0,006	0,019±0,004
	НСА	2,05±0,11 * **	0,39±0,04 * **	0,90±0,07 * **
ДНКаза	СА	0,81±0,03 *	1,46±0,09 * **	0,73±0,06 * **
	НСА	1,13±0,09 * **	1,84±0,08 * **	1,52±0,10 * **
Применение симвастатина на фоне аллоксанового диабета (14 день)				
Катепсин Д	СА	0,97±0,07 * **	0,21±0,03 *	0,72±0,06
	НСА	4,95±0,09 * **	3,08±0,18 * **	1,71±0,13 * **
$\beta$ - галактозидаза	СА	0,44±0,06 *	0,023±0,002	0,021±0,002
	НСА	2,12±0,08 * **	0,43±0,04 * **	0,92±0,08 * **
ДНКаза	СА	0,73±0,05 * **	1,27±0,09 * **	0,66±0,08 * **
	НСА	1,47±0,08 * **	2,02±0,12 * **	1,86±0,11 * **
Аллоксановый диабет 7 день отмены симвастатина				
Катепсин Д	СА	0,69±0,06 *	0,17±0,01 *	0,55±0,06 *
	НСА	6,21±0,27 *	4,01±0,13 *	2,09±0,12 *
$\beta$ - галактозидаза	СА	0,39±0,04 *	0,022±0,001	0,019±0,001
	НСА	3,21±0,16 *	0,51±0,04 *	1,27±0,08 *
ДНКаза	СА	0,64±0,05 *	1,06±0,05 *	0,52±0,05 *
	НСА	1,81±0,05 *	2,47±0,09 *	2,27±0,14 *



Ингибируя синтез фарнезил пирофосфата и геранилгеранил пирофосфата, статины снижают оксидазную активность НАДН/НАДФ(Н)-оксидаз в результате чего тормозится образование свободных радикалов и в первую очередь супероксид-анион радикала (Wolin M.S., 2000). Снижая уровень холестерина, статины подавляют данный механизм активации свободно-радикальных реакций. Проявлению антиоксидантного эффекта статинов способствует также стимуляция активности антиоксидантных ферментов - каталазы, которая расщепляет перекись водорода, параоксоназы, гидролизующей перекисные метаболиты жирных кислот и отщепляющей их от фосфолипидов ЛПВП (Wassmann S. [et al.], 2002; Tomas M. [et al.], 2000), глутатионтрансферазы и глутатионпероксидазы (Родненкова О.С., 2006). Степень выраженности антиоксидантного действия статинов пропорциональна глубине пероксидации (MacNee W., 2005). Многообразие мишеней действия показывает, что статины вызывают существенный антиоксидантный эффект, который реализуется за счет активации ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты (Дриницина С.В., Затеишников Д.А., 2005; Wolin M.S., 2000) и который, видимо, лежит в основе мембраностабилизирующего действия ловастатина и симвастатина при аллоксановом диабете.

При развитии аллоксанового диабета содержание глюкозы крови на 7 и 14 сутки повысилось на 398,9% ( $p < 0,001$ ) и 361,2% ( $p < 0,001$ ) соответственно по сравнению с контролем. Уровень инсулина в плазме крови на фоне аллоксанового диабета снизился на 7 сутки на 93,7% ( $p < 0,01$ ), на 14 сутки - на 91,9% ( $p < 0,01$ ) по отношению к контролю.

Курсовое 14 дневное применение ловастатина и симвастатина при аллоксановом диабете вызвало достоверное снижение уровня глюкозы крови относительно контроля патологии на 32,3% ( $p < 0,05$ ) и 23,7% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Содержание инсулина в плазме крови при использовании статинов у животных с аллоксановым диабетом достоверно от уровня контроля диабета не отличалось. На 7 день отмены препаратов наблюдалось повышение концентрации глюкозы в крови при отсутствии изменений уровня инсулина в плазме крови (табл. 4).

Антигипергликемическое действие статинов при аллоксановом диабете может быть обусловлено рядом их плеiotропных эффектов.

Статины способны существенно повышать чувствительность тканей к инсулину. Этот процесс осуществляется за счет снижения активности Rho-киназы, которая принимает участие в инактивации инсулиновых рецепторов (Mc Farlane S.L., Banerji M., Sowers J.R., 2001). При использовании статинов значительно уменьшается концентрация ряда цитокинов (интерлейкин 6, фактор некроза опухоли), в результате увеличивается проникновение глюкозы внутрь клетки (Le Roith D., Zick Y., 2001).

Таблица 4

Изменение уровня глюкозы крови и инсулина в плазме крови у животных с экспериментальным сахарным диабетом при назначении ловастатина и симвастатина курсом 7 и 14 дней и на 7 день отмены препаратов

Серии опытов	Уровень глюкозы крови (ммоль/л) n=7	Уровень инсулина в плазме (мМЕ/л) n=7
Контроль (интактные животные)	4,53±0,25	22,48±3,51
Аллоксановый диабет (7 день)	22,60±0,99 * (p<0,001)	1,42±0,35 * (p<0,01)
Аллоксановый диабет (14 день)	20,89±1,08 * (p<0,001)	1,82±0,45 * (p<0,01)
Аллоксановый диабет + ловастатин (7 день)	19,55±0,89 * (p<0,001) (p>0,05)	1,71±0,28 * (p<0,01) (p>0,05)
Аллоксановый диабет + ловастатин (14 день)	14,14±0,38 * (p<0,001) ** (p<0,01)	2,55±0,59 * (p<0,01) (p>0,05)
Аллоксановый диабет 7 день отмены ловастатина	17,90±0,63 * (p<0,001)	2,51±0,60 * (p<0,01)
Аллоксановый диабет + симвастатин (7 день)	20,13±0,86 * (p<0,001) (p>0,05)	1,85±0,29 * (p<0,01) (p>0,05)
Аллоксановый диабет + симвастатин (14 день)	15,94±0,64 * (p<0,001) ** (p<0,01)	1,97±0,48 * (p<0,01) (p>0,05)
Аллоксановый диабет 7 день отмены симвастатина	18,72±0,65 * (p<0,001)	2,04±0,57 * (p<0,01)

Кроме того, под действием статинов происходит активация ядерных рецепторов  $\gamma$ -PPAR, что приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину, и сопровождается снижением уровней глюкозы и липидов в сыворотке крови, как у экспериментальных животных, так и у больных сахарным диабетом (Александров А.А., 2003; Grip O., Jancianskiene S., Lindgren A., 2002).

### Выводы

1. При аллоксановом диабете наблюдается значительное увеличение неседиментируемой активности и снижение седиментируемой активности катепсина Д,  $\beta$ -галактозидазы и ДНКазы в печени, миокарде и скелетной мышце крыс, что отражает нарастающую лабилизацию мембран лизосом.

2. Курсовое 7 и 14 дневное применение ловастатина (24 мг/кг) и симвастатина (20 мг/кг) у интактных крыс вызывает умеренно выраженное увеличение неседиментируемой активности и снижение седиментируемой активности катепсина Д,  $\beta$ -галактозидазы и ДНКазы в тканях печени и скелетной мышцы, что является показателем мембранолабилизирующего и повреждающего действия препаратов на данные органы-мишени в условиях нормы. На 7 день отмены препаратов отмечается нормализация исследуемых показателей для  $\beta$ -галактозидазы и ДНКазы, что свидетельствует об обратимости изменений вызванных статинами.
3. При аллоксановом диабете курсовое назначение ловастатина (24 мг/кг) и симвастатина (20 мг/кг) в течение 7 и 14 дней приводит к умеренному снижению неседиментируемой активности и повышению седиментируемой активности лизосомальных катепсина Д,  $\beta$ -галактозидазы и ДНКазы в печени, миокарде и скелетной мышце крыс, что характеризует мембраностабилизирующее действие препаратов в условиях мембранной патологии. Выявленная динамика показателей наиболее выражена на 14 сутки назначения препаратов на фоне экспериментального сахарного диабета.
4. Ловастатин и симвастатин оказывают модулирующее действие на проницаемость лизосомальных мембран в печени и скелетной мышце в зависимости от условий нормы и патологии. Препараты в одинаковой степени лабилизируют мембраны лизосом в печени и скелетной мышце у интактных животных и стабилизируют их во всех исследуемых органах у крыс с аллоксановым диабетом.
5. Ловастатин и симвастатин при назначении курсом 14 дней на фоне аллоксанового диабета оказывают антигипергликемическое действие, без влияния на уровень инсулина в плазме крови.

#### Практические рекомендации

Анализ полученных данных позволяет предложить следующие научно-практические рекомендации:

1. Лабилзирующее влияние ловастатина и симвастатина на мембраны лизосом в тканях печени и скелетной мышцы, выявленное в условиях нормы, следует учитывать в патогенезе органотропного повреждающего действия препаратов.
2. Статины (ловастатин и симвастатин) рекомендуется использовать в комплексном лечении сахарного диабета с целью коррекции мембранной патологии и нарушений углеводного обмена.

#### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Полупанов А.С.* Возможности фармакологической коррекции метаболических нарушений при сахарном диабете в эксперименте / *А.С. Полупанов, Е.П. Якушева* // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова.- 2007. - № 3. – С. 113-121.

2. *Полупанов А.С. Влияние статинов на проницаемость лизосомальных мембран при аллоксановом диабете / А.С. Полупанов, Е.Н. Якушева // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. Н.П. Павлова.- 2010. - № 1. - С. 60-65.*
3. *Полупанов А.С. Влияние статинов на активность лизосомальных гидролаз при аллоксановом диабете / А.С. Полупанов // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. Н.П. Павлова.- 2011. - № 1. - С. 68-73.*
4. *Полупанов А.С. Влияние ловастатина на активность  $\beta$ -галактозидазы при курсовом назначении в эксперименте / А.С. Полупанов // Актуальные проблемы фармации: межрегион. сб. науч. тр. – Рязань: РязГМУ, 2006.- С. 195-197.*
5. *Бирюкова А.С. Влияние статинов на состояние лизосомальных мембран в миокарде при аллоксановом диабете / А.С. Бирюкова, А.С. Полупанов, А.В. Шулькин // Сб. материалов II Междунар. молодежного мед. конгр. «Санкт-Петербургские научные чтения - 2007».- СПб., 2007. – С. 121.*
6. *Макарова В.Г. Влияние статинов на некоторые биохимические показатели метаболизма печени и скелетной мускулатуры / В.Г. Макарова, Е.Н. Якушева, А.С. Полупанов // Актуальные вопросы гастроэнтерологии: сб. науч. тр.– М.; Рязань: ГОУ ВПО РязГМУ Россздрава, 2007. – Вып. 4. - С. 79-83.*
7. *Макарова В.Г. Влияние статинов на уровень глюкозы при аллоксановом диабете / В.Г. Макарова, Е.Н. Якушева, А.С. Полупанов // XIV Рос. Нац. конгр. «Человек и лекарство»: сб. материалов конгр. (тез. докл.). – М., 2007. – С. 300.*
8. *Полупанов А.С. Влияние статинов на активность лизосомальных ферментов в скелетной мускулатуре / А.С. Полупанов // Сб. материалов ежегодной науч. конф. - Рязань: ГОУ ВПО РязГМУ Россздрава, 2007. – Ч.1.- С. 12-14.*
9. *Полупанов А.С. Влияние статинов на показатели углеводного обмена при аллоксановом диабете / А.С. Полупанов, Л.В. Никифорова // Материалы науч. – практ. конф. молодых ученых.- Рязань: ГОУ ВПО РязГМУ Россздрава, 2007. – С. 33-34.*
10. *Полупанов А.С. Эффекты статинов при аллоксановом диабете / А.С. Полупанов // Сб. материалов ежегодной науч. конф.- Рязань: ГОУ ВПО РязГМУ Россздрава, 2007. – Ч.1.- С. 14-15.*
11. *Бирюкова А.С. Влияние ловастатина на состояние мембран лизосом печени и скелетной мышцы / А.С. Бирюкова, А.С. Полупанов, А.В. Шулькин // Тез. V конф. молодых ученых России с Междунар. участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины».- М.: ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова, 2008. – С. 51-52.*
12. *Бирюкова А.С. Влияние статинов на активность лизосомальных ферментов миокарда при аллоксановом диабете / А.С. Бирюкова, А.В. Шулькин, А.С. Полупанов // Человек и его здоровье – 2008: сб.- СПб.: ГОУ ВПО СПб. ГМА им. И.И. Мечникова, 2008. – С. 35.*

13. Шулькин А.В. Дестабилизация лизосомальных мембран при аллоксановом диабете и возможность ее коррекции симвастатином / А.В. Шулькин, А.С. Полупанов, А.С. Бирюкова // Тез. V конф. молодых ученых России с Междунар. участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины». - М.: ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова, 2008. – С. 498.
14. Полупанов А.С. Влияние статинов на активность лизосомальных ферментов в условиях нормы и мембранной патологии / А.С. Полупанов // Материалы науч. конф. ун-та.- Рязань: ГОУ ВПО РязГМУ Россздрави, 2010. – С. 22-25.
15. Полупанов А.С. Изменение состояния лизосомальных мембран в печени и скелетной мускулатуре под влиянием статинов / А.С. Полупанов, Е.П. Якушева // Материалы 1-й Междунар. (VIII итоговой) науч. – практ. конф. молодых ученых.- Челябинск: Изд-во ЧелГМА, 2010. – С. 205-207.

Из фондов Российской национальной библиотеки

Из фондов Российской национальной библиотеки

№ - 3692

2011А  
3692

Научное издание

Полупанов Александр Сергеевич

**ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА АКТИВНОСТЬ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ  
ФЕРМЕНТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Сдано в печать 21.02.2011.

Бумага писчая. Гарнитура Times. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз. Заказ № 45.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования  
«Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Отпечатано в редакционно-издательском отделе  
ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России  
390026, г. Рязань, ул. Т. Шевченко, 34