

УДК 615.076.9:615.252.349.7+615.27/2

Р.М. Шайхымбекова¹, И.С. Колбай¹,
Н.Т. Аблайханова², Л.Х. Махмудова², Н.О. Кудрина²

¹Центральная лаборатория биоконтроля, сертификации и предклинических исследований,
Республика Казахстан, г. Алматы

²Казахский национальный университет им. аль-Фараби,
Республика Казахстан, г. Алматы

*E-mail: raushan1902@mail.ru

Сравнительный анализ гематологических показателей у крыс при действии исходной формы α -липоевой кислоты

Для улучшения фармакодинамики и фармакокинетики препарата -липоевой кислоты необходима разработка и получение новой нанокапсулированной формы, изучение основных биологических и фармакологических свойств для дальнейшего проведения всех необходимых испытаний. В настоящее время -липоевая кислота стала активнее использоваться для клинической практики, что связано с ее антиоксидантными свойствами, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо, предотвращая его участие в процессах перекисного окисления липидов. -ЛК действует как ингибитор образования и как ловушка для свободных радикалов. -липоевая кислота характеризуется высокой степенью безопасности, связанной с ее физиологической природой, доказана ее эффективность и безопасность, что определяет ее востребованность в медицине. Современные достижения биомедицинской науки создали предпосылки для разработки принципиально новых подходов к диагностике и профилактике социально значимых заболеваний человека и разработки оригинальных, высокоэффективных лекарственных препаратов со сниженной токсичностью.

Ключевые слова: -липоевая кислота, крысы, гематологические показатели, исходная форма, тромбоциты, гемоглобин, эритроциты.

R.M. Shaikhymbekova, I.S. Kolbay, N.T. Ablaykhanova, L.Kh. Makhmudova, N.O. Kudrina

Comparative analysis of hematological indices in rats at the effect of initial form of -lipoic acid

To improve pharmacodynamics and drug farmakokineshks alk is necessary to develop and obtain new forms nanokapsuls, the study of the basic biological and pharmacological properties to further carry out all the necessary tests. Currently delk have been actively used in clinical practice, due to its antioxidants properties, as well as the ability to bind molecules and prevents his participation in the processes of lipid peroxidation. Lipoic acid acts as an inhibitor. Lipoic acid has a high degree of safety related to its physiological nature, proved its efficacy and safet, which determines its relevance to medicine. Recent advances in biomedical science have created the prerequisites for the development of new approaches to the diagnosis and prevention of socially significant diseases of man and the development of original, high-performance drugs with reduced toxicity.

Key words: -lipoic acid, rats, hematological indices, initial form, platelets, hemoglobin, erythrocytes.

Р.М. Шайхымбекова, И.С. Колбай, Н.Т. Аблайханова, Л.Х. Махмудова, Н.О. Кудрина

Егеуқұйрықтардың гематологиялық көрсеткіштеріне -липой қышқылы бастапқы түрінің салыстырмалы талдамасы

Фармакодинамика және фармакокинетиканы жақсарту мақсатында -липой қышқылының биологиялық және фармакологиялық заттарды әрі қарай қажетті зерттеулер жүргізу үшін жаңа нанокапсулаландырылған түрін алу және өңдеп шығару қажет. Қазіргі кезде -липой қышқылы липид-

тердің асқын тотығы айналымына қатыса отырып, антиоксидантты белсенділігіне, сонымен қатар малекулалардың радикалдарын және бос ұлпа бездерін байланыстыратын қабілеттеріне байланысты клиникалық тәжірибеде кеңінен қолданыла бастады. -липой қышқылы бос радикалдардың түзілуіне және ингибитор ретінде әсер етеді. -липой қышқылы жоғары қауіпсіздік дәрежесімен сипатталып, оның физиологиялық табиғатына байланысты оның тиімділігі және қауіпсіздігі медицинада қажеттілігі дәлелденген. Биомедициналық ғылымның қазіргі жетістіктері жаңа бағыттардың ұстанымдарын дамыту үшін алғышарт және адамдардың маңызды ауруларының алдын алу мен өңдеу, улылығы төмен тиімділігі жоғары дәрілік препараттар ойлап тапты.

Түйін сөздер: -липой қышқылы, егеуқұйрықтар, гематологиялық көрсеткіштер, бастапқы түрі, тромбоциттер, гемоглобин, эритроциттер.

Введение

В настоящее время доказано, что препараты, приготовленные на основе α -липоевой кислоты (α -ЛК), обладают свойствами связывать свободные радикалы, предотвращая их участие в процессах перекисного окисления липидов. α -ЛК стала активной использоваться для клинической практики, так как этот препарат действует как ингибитор образования и как ловушка для свободных радикалов [1].

Функция α -ЛК заключается в участии в углеводном и липидном обменах. α -ЛК является хорошим коферментом [2]. Обладает способностью превращать молочную кислоту в пировиноградную с последующим декарбоксилированием последней, α -ЛК способствует ликвидации метаболического ацидоза. Понижает содержание холестерина а также насыщенных жирных кислот в крови. Кроме этого, ЛК мобилизует жир из жирового депо организма с последующей его утилизацией в энергетическом обмене. Усиливает усвоение аминокислоты глицин, синтез глюкозы и белка в печени. Липоевая кислота взаимодействует с другими антиоксидантами, участвует в рецикле витаминов Е, С, глутатиона, тем самым поддерживает как липидный, так и водный антиоксидантный статус клеток [3]. α -ЛК эффективна при заболеваниях печени, диабетической и алкогольной полиневропатии, интоксикации солями тяжелых металлов [4]. Она снижает уровень триглицеридов в крови, который являются одним из факторов риска сердечнососудистых заболеваний [5]. Так как при вышеуказанных заболеваниях происходит полиморфизм размеров эритроцитов, увеличение чисел деформированных клеток [6]. При хроническом гепатите развивается гематологический синдром, который проявляется в виде анемии, тромбоцитопении и лейкопении в периферической крови и изменениями функционально-структурных параметров клеток системы крови [7].

В настоящее время, одним из способов повышения биодоступности, стабильности и снижения токсичности α -ЛК может являться инкапсулирование с целью получения наночастиц. Многослойность поверхности наночастиц, или нанокapsул повышает устойчивость действующего вещества к воздействию защитных механизмов организма, позволяя препарату сохранять свою структуру и активность на более длительное время, повысить биодоступность, тем самым уменьшить дозировку препарата и снизить его себестоимость. Таким образом, α -липоевая кислота характеризуется высокой степенью безопасности, связанной с ее физиологической природой, доказана ее эффективность и безопасность, что определяет ее востребованность в медицине.

Материалы и методы

Были отобраны белые лабораторные 3-х месячные крысы.

Животные были разделены на 2 группы: 1 группа – контрольная. Животным 2-й группы – перорально вводили исходную форму α -ЛК в дозе 10 мг/кг в течение 21 дня.

По окончании срока введения препарата крыс опытной, а также контрольной групп гильотинировали и у них брали пробы крови. Гематологические показатели в пробах цельной крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex KX-21 (Япония).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Фишера-Стьюдента и изменения считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В течение всего периода проведения эксперимента взвешивали массу тела животных. Полученные нами данные показали постоянное увеличение средней массы тела животных.

При этом, если у крыс контрольной группы, находившихся в сходных условиях, но не получавших ИФ α -ЛК, масса тела в течение того же периода времени, что и сроки хронического эксперимента, возрастала на 13,0% ($p < 0,05$), то у животных, получавших ИФ α -ЛК масса тела увеличивалась на 21,7% ($p < 0,05$) (таблица 1).

После завершения визуального наблюдения животных декапитировали с использованием гильотины, брали пробы крови и проводили дальнейшее исследование.

Величины гематологических параметров крови у крыс контрольной группы приведены в таблице 2.

Таблица 1 – Показатели массы тела подопытных крыс в различные периоды эксперимента с хроническим введением ИФ α -ЛК

Серия	Масса, г			
	1 неделя	2 неделя	3 неделя	4 неделя
Контроль	165,8±8,8	171,7±9,1	177,4±9,6	187,4±9,1
ИФ α -ЛК	139,4±9,6*	151,4±7,3	158,7±8,8	169,2±8,1*
** $p < 0,001$, * $p < 0,05$ по сравнению с контролем				

Таблица 2 – Гематологические показатели у крыс контрольной группы

Показатель	Контроль	ИФ α -ЛК 10мг/кг
Общее число эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	7,7±0,2	7,83±0,2
Концентрация гемоглобина, г/л	126,8±1,1	129,7±1,1
Показатель гематокрита, %	40,8±4,0	42,8±4,0*
Средний объем эритроцита в общем объеме пробы, фл	52,8±1,0	52,2±1,0
Средний объем гемоглобина в эритроците, фл	16,4±0,5	16,6±1,1
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, пг/мл	31,0±0,3	30,5±0,3
Расчетная ширина распределения эритроцитов по объему, %	28,1±0,5	29,6±2,7
Общее число тромбоцитов, $\times 10^9/л$	283,0±32,4	545,9±32,4
Расчетная ширина распределения тромбоцитов, %	7,57±0,21	7,6±0,3
Средний объем тромбоцитов, фл	6,5±0,3	6,5±0,3*
Уровень больших тромбоцитов, %	4,9±0,7	8,3±0,7
Общее число лейкоцитов, $\times 10^9/л$	6,17±1,34	5,9±2,2
Процентное содержание лимфоцитов, %	83,35±3,07	54,3±9,8
Абсолютное количество лимфоцитов, $\times 10^9/л$	5,18±1,26	2,9±0,7
Примечание: * статистически достоверные изменения по отношению контрольной группе ($p \leq 0,001$) ** статистически достоверные изменения по отношению к контрольной группе ($p \leq 0,05$)		

Приведенные в таблице 2 цифры свидетельствуют, что полученные нами величины, характеризующие клеточный состав крови у крыс, соответствуют результатам, полученным нами ранее, а также приводимым в доступной литературе. Эти данные послужили нормативными значениями для оценки сдвигов гематологических параметров при изучении ИФ α -ЛК у экспериментальных животных.

Проведенные анализы показали, что после хронического введения крысам ИФ- α -ЛК количество эритроцитов в крови достоверно уве-

личивалось на 1,2% ($p \geq 0,05$) после действия препарата, что показано на рисунке 1.

После введения крысам ИФ- α -ЛК показатель гематокрита крови достоверно увеличивался на 4,9%, объем эритроцита снизился на 1,1%, содержание гемоглобина в эритроците уменьшилось на 1,6% (рисунок 2).

Длительное пероральное введение ИФ α -ЛК оказало наиболее выраженный эффект на содержание тромбоцитов, вызвав резкое повышение этого показателя на 92,9%. ($p < 0,001$) (рисунок 3).

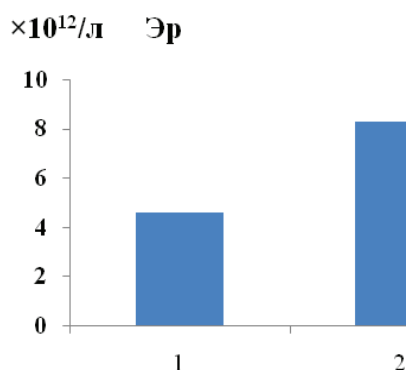


Рисунок 1 – Изменение содержания в крови эритроцитов (ЭР, $\times 10^{12}/л$) у крыс в контроле (1) и после хронического введения 10 мг/кг ИФ α -ЛК(2)

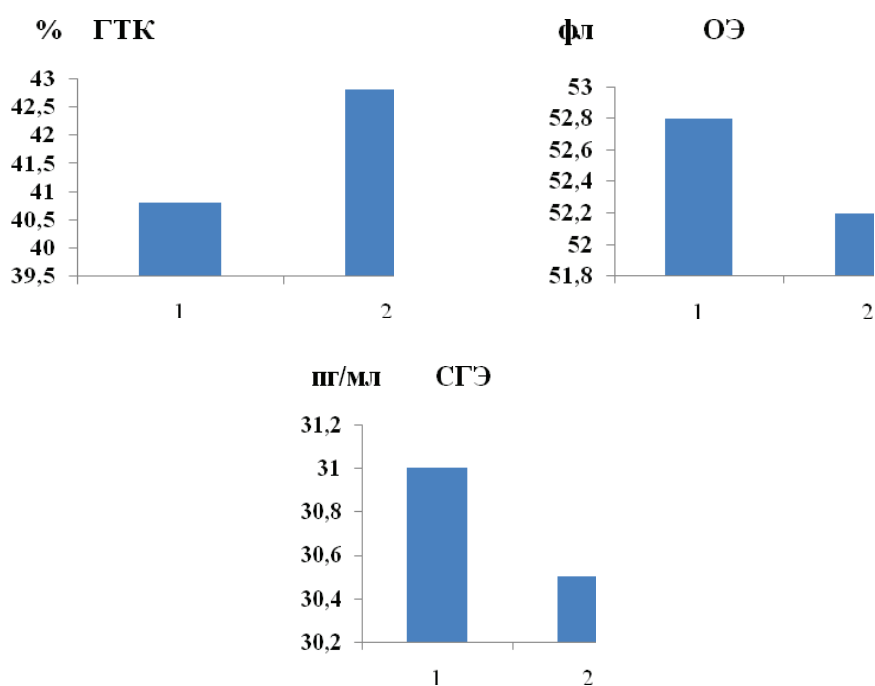


Рисунок 2 – Изменение величины гематокрита (ГТК, %), объема эритроцита (ОЭ, фл) и содержания гемоглобина в эритроците (СГЭ, пг/мл) у крыс в контроле(1) и после хронического введения 10 мг/кг ИФ α -ЛК(2)

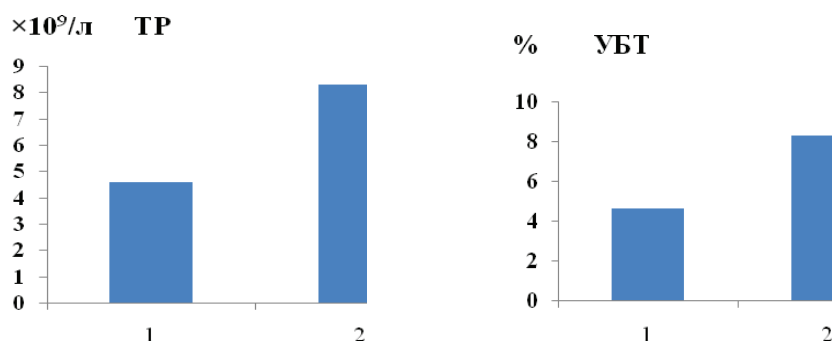


Рисунок 3 – Изменение количества тромбоцитов (ТР, $\times 10^9/л$), объема тромбоцитов (ОТ, фл) уровня больших тромбоцитов (УБТ, %) в крови у крыс в контроле (1) и после хронического введения 10 мг/кг ИФ α -ЛК (2)

При действии ИФ α -ЛК наблюдалось отсутствие изменений объема тромбоцитов в среднем $6,5 \pm 0,3$ фл, в то время как уровень больших тромбоцитов достоверно повышался с контрольных значений на 69,4% ($p < 0,01$), что отражено на рисунке 3.

Таким образом, исходная форма α -липоевой кислоты при её пероральном введении не обладает хронической токсичностью. При этом выявлено положительное влияние препарата на гематологические показатели.

Литература

- 1 Барабой В.А. Альфа-липоевая – дигидролипоевая кислоты – активная биоантиоксидантная и биорегуляторная система // Укр. біохім. журн. – 2005. – Т. 77. – № 3. – С. 20 – 26.
- 2 Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. – М.: Медицина, 1990. – 528 с.
- 3 Фардиева Р.М., Залялютдинова Л.Н., Гайнетдинова А.Н. Изучение влияния липоевой кислоты на интеллектуально-мнестические функции мозга у добровольцев // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 2 (часть 1). – С. 186 – 188.
- 4 Стаховская Л.В., Алехин А.В., Гусева О.И. Клиническое применение препаратов липоевой кислоты // Справочник поликлинич. врача. – 2007. – № 5. – С. 1 – 6.
- 5 Abdel-Zaher A.O., Abdel-Hady R.H., Mahmoud M.M. et al. The potential protective role of alpha-lipoic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage. Toxicology. – 2008 Jan 20; 243(3): 261–70.
- 6 Липунова Е.А., Тукин В.Н., Резанова Т.А. Изменение гематологических показателей у больных сахарным диабетом пожилых людей научные ведомости белгородского государственного университета. серия: естественные науки. – 2007. – Т. 5. – № 5. – С. 85 – 88.
- 7 Тухтаев Н. К. Функционально-структурные изменения клеток системы крови при экспериментальном хроническом гелиотринном гепатите и некоторые пути их коррекции. автореферат диссертации на соиск. к.м.н. Специальность ВАК РФ: 14.00.16/Патологическая физиология. Ташкент, 1999. – С. 19.

References

- 1 Baraboy V.A. Alfa-lipoevaia- digidrolipoevaia kisloty- aktivnaya bioantioicidantnaya i bioregulyatornaya systema // Ukr. biochim.zhurn.-2005.- T. 77. – № 3. – S. 20 – 26.
- 2 Berezov T.T., Korovkin B.F. Biologicheskaya himia. –M.:Medicina, 1990. – 528 s
- 3 Fardieva R.M., Zaliuldinova L.N., Izuchenie vliania lipoevoi kisloty na intelektualno-mnestichekieskie funcsi mozga r dobrovolcev// Fundamentalnoe issledovania. – 2013. – № 2 (часть 1). – S. 186 – 188.
- 4 Stahovskaya L.V., Alehin A.V., Guseva O.I. Clinicheskoe primenenie preparatov lipoevoi kisloty // Spravochnik policlinich. vracha. – 2007.-№ 5. – S. 1 – 6.
- 5 Abdel-Zaher A.O., Abdel-Hady R.H., Mahmoud M.M. et al. The potential protective role of alpha-lipoic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage. Toxicology. – 2008 Jan 20; 243(3): 261–70.
- 6 Lipunova E.A., Tugin B.N., Rezanova T.A. Izmenenie gematologicheskikh pokazateley u bolnyh saharnym diabetom pozhilux liudei neuchnye vedomosti belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seria: estestvennye neuki. – 2007. – Т. 5. – № 5. – S. 85 – 88.
- 7 Tukhtaev ТюТюЮ Funcsionalno-structurnye izmenenia kletok systemy krovi pri experimentalnom hronicheskom geliotrinnom gepatite I nekotorye puti ix korreccii. Avtoreferat diccertasii na soisk.k.m.n. Specialnost VAK RF: 14.00.16/ Patologicheskaya fiziologia.Tashkent, 1999. – S. 19.