

# ДІАКАМФ ЯК НЕФРОПРОТЕКТОР ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

*Штриголь В.С., Мерзлікін С.І.*

*Національний фармацевтичний університет МОЗ України,  
61002, ул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна,  
[slava\\_shtr@mail.ru](mailto:slava_shtr@mail.ru)*

**Актуальність.** Цукровий діабет (ЦД) – широко розповсюджене захворювання. Вдосконаленню лікування ЦД та його ускладнень приділяється значна увага. Ураження нирок (діабетична нефропатія) є однією з провідних причин смертності при ЦД. Оригінальний протидіабетичний препарат діакамп дозволено до застосовування (реєстраційне посвідчення №UA/3130/01/01). Значний обсяг досліджень свідчить про антигіперглікемічну дію діакампу та його сприятливий вплив на стан органів-мішеней, зокрема головного мозку. Ренальним ефектам діакампу приділяється менше уваги, проте їх різнобічне дослідження є важливим для кращого розуміння фармакотерапевтичного потенціалу цього препарату.

**Мета дослідження.** З'ясувати вплив діакампу на перебіг алоксанового ЦД у мишей та його вплив на функціональний стан і гістоструктуру нирок за експериментальної діабетичної нефропатії.

**Матеріали и методи.** ЦД моделювали у білих мишей самців масою 15-20 г внутрішньоочеревинним введенням алоксану в дозі 200 мг/кг. Через 30 хв починали введення діакампу в гіпоглікемічній дозі 25 мг/кг у шлунок у вигляді суспензії із твіном-80 (0,1 мл на 10 г маси тварини), яке тривало 3 тижні. Одночасно внутрішньоочеревинно вводили 0,9% розчин NaCl. Препаратом порівняння обрано еналаприлат (ЕНАП, KRKA, Словенія) внутрішньоочеревинно в дозі 2,5 мг/кг у такому ж режимі у шлунок. Еналаприлат є фармакологічно активним метаболітом еналаприлу – інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту, одного з основних нефропротекторів при ЦД. Мишам групи контрольної патології (КП) та інтактного контролю (ІК) щодня вводили у шлунок воду та внутрішньоочеревинно – ізотонічний розчин NaCl. Через 3 тижні визначали виживаність і видільну функцію нирок

(у групі КП через високу летальність – двічі з інтервалом 1 доба). У шлунок вводили воду (5% від маси тіла) та збирали сечу в обмінних клітках протягом 2 год. Далі тварин декапітували (наркоз – етамінал-натрій, 40 мг/кг). Визначали коефіцієнт маси нирок. У плазмі крові та сечі вимірювали вміст глюкози глюкозооксидазним методом, креатинін – за реакцією Яффе. Білок у сечі визначали сульфосаліциловим методом. Розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за ендogenousним креатиніном і канальцеву реабсорбцію. Для морфологічних досліджень нирки фіксували у 10% нейтральному формаліні, заливали в парафін і виготовляли гістологічні препарати за стандартними методиками (зabarвлення гематоксилін-еозин). Для статистичної обробки результатів використовували критерії t Ст'юдента за нормального розподілу та W Вайта за його відсутності, а також кутове перетворення ф Фішера. Зв'язок між окремими показниками оцінювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона.

**Результати.** Алоксановий ЦД характеризується високою летальністю (у групі КП вижило 18,8% мишей). Тяжкий перебіг ЦД підтверджується падінням маси тіла (на 16,3% у групі КП). Еналаприлат і діакамф збільшували виживаність – відповідно 50,0% ( $p < 0,05$  відносно КП) і 58,3% ( $p < 0,05$ ); маса тіла зменшилася відповідно 6,3% і 2,6%. Гіперглікемія в групі КП становила  $14,1 \pm 1,92$  ммоль/л – у 4 рази вище, ніж в ІК, а глюкозурія зростала майже в 3 рази. Мала місце тенденція до поліурії за рахунок пригнічення канальцевої реабсорбції (на 8,7%) на тлі двократного зменшення ШКФ ( $p < 0,05$ ). Останнє свідчить про ушкодження клубочків. Цьому відповідає зростання вмісту креатиніну в крові в 3,5 рази. Протеїнурія зросла на 67% ( $p < 0,05$ ), що корелює з глікемією ( $r = 0,70$ ) та особливо з глюкозурією ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,05$ ). Коефіцієнт маси нирок збільшився в 1,14 разу. Все це свідчить про розвиток діабетичної нефропатії, доведений гістологічно. Порівняно з ІК у нирках мишей групи КП спостерігали розширення просвіту канальців, зменшення розмірів нефроцитів, дистрофію епітелію, ознаки порушення гемодинаміки (крововиливи), десквамацію епітелію канальців, пікнотичне зморщування клубочків.

Діакамф зменшував гіперглікемію, усував поліурію, знижував глюкозурію, протеїнурію, нормалізував ШКФ, каналъцеву реабсорбцію та креатинінемію. Також діакамф нормалізував концентраційну функцію нирок, створюючи вірогідну від'ємну кореляцію між об'ємом сечі та концентрацією в ній креатиніну й глюкози (відповідно  $r = -0,83$  і  $r = -0,84$ ,  $p < 0,05$ ). Протеїнурія не корелювала з рівнем глюкози в крові та сечі. Маса нирок перевищувала таку в ІК лише в 1,07 разу, морфологічний стан був значно краще, ніж у групі КП. Переважала нормальна гістоструктура, іноді – десквамація епітелію каналъців, пікнотичне зморщування клубочків, розширення просвіту каналъців зі зменшенням розміру нефроцитів, сліди відторгнутих клітин, рихле скупчення клітин. Еналаприлат за ефективністю поступався діакамфу: глікемія в 2 рази перевищувала таку в групі ІК ( $p < 0,05$ ). Діурез був достовірно нижче проти КП, але глюкозурія та протеїнурія – вище, ніж на тлі діакамфу. ШКФ, каналъцева реабсорбція та креатинін крові під впливом еналаприлату були вірогідно нижче, ніж у групі КП, проте на відміну від групи діакамфу вірогідно перевищували такі в ІК. Кореляції між показниками стану нирок наближалися до таких на тлі діакамфу, а відносна маса нирок перевищувала таку в ІК. Мала місце нормальна гістоструктура нирок або збільшення просвіту каналъців і наслідки гемодинамічних порушень – кровонаповнення судин.

Отже, діакамф на моделі алоксанового ЦД збільшує виживаність мишей, чинить гіпоглікемічну дію і нефропротекторний ефект: зменшує протеїнурію, попереджає падіння ШКФ і каналъцевої реабсорбції, нормалізує вміст креатиніну в крові та зменшує виразність морфологічних змін у нирках. За нормалізацією вуглеводного обміну та нефропротекторними властивостями діакамф перевищує еналаприлат.

**Висновки.** Діакамф (25 мг/кг) збільшує виживаність мишей із моделлю алоксанового цукрового діабету та виявляє в них гіпоглікемічний та нефропротекторний ефект, перевершуючи референс-препарат еналаприлат (2,5 мг/кг).