ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИГІНЕРГЛІКЕМІЧНОЇ ДІЇ N,N'-(ЕТАН-1,2-ДИЇЛ)БІС(ХІНОЛІН-2-КАРБОКСАМІДУ), МЕТФОРМІНУ ТА ДІАКАМФУ ГІДРОХЛОРИДУ НА МОДЕЛІ АЛОКСАНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Калапко О. М.[1], Штриголь С. Ю.[1], Мерзлікін С. І.[1], Горбач Т. **В**.[2]
[1]*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*
[2]*Харківський національний медичний университет, м. Харків, Україна*

Досить великий обсяг знань в галузі патофізіології цукрового діабету (ЦД) та наявність широкого спектра лікарських препаратів не завжди забезпечують ефективний метаболічний контроль захворювання від стадії глюкозотолерантності до розгорнутої клініки ЦД. З огляду на це важливим завданням є створення лікарського засобу, який поєднував би низку фармакологічних ефектів, що гармонійно доповнюють один одного завдяки спільному механізму дії, що дозволить впливати на супутні патології і уникнути поліпрагмазії.

У контексті цього увагу привернув N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід) (N,N'-ЕБХК). Сполука відома своїми протипухлинними властивостями in vitro за рахунок посиленого апоптозу та активації каспази-3. У хімічній структурі N,N'-ЕБХК містить фрагменти блокатора імідазолінових рецепторів типу I_2 – (2-(4,5-дигідроімідазол-2-іл)хінолін гідрохлориду), відомого під шифром BU 224. Слід зазначити, що N,N'-ЕБХК з точки зору теорії фармакофорів може розглядатися як димер BU 224, але не є його димером з точки зору органічної хімії. При попередньому дослідженні фармакологічних властиивостей цієї сполуки ми довели виразну гіпоглікемічну дію на моделі алоксанового ЦД у щурів при внутрішньошлунковому введенні в діапазоні доз 7,92-31,67 мг/кг. Доза 15,84 мг/кг забезпечує максимальну цукрознижувальну дію, $ЕД_{50}$ дорівнює 11,64 мг/кг, терапевтичний індекс (ТІ) становить 54,42, що є свідченням достатньої широти терапевтичної дії та безпечності досліджуваної сполуки. Не менш цінним є те, що за нормоглікемії N,N'-(ЕБХК) помірно знижує вміст глюкози в крові лише у досить високій дозі 15,84 мг/кг, у дозах 3,96 мг/кг та 7,92 мг/кг досліджувана сполука не впливає на глікемію, що свідчить про особливості фармакодинаміки і залежність гіпоглікемічного ефекту від стану вуглеводного обміну. При гіперглікемії цукрознижувальний ефект спостерігається починаючи з дози 7,92 мг/кг, тимчасом як у здорових тварин ця доза не впливає на вміст глюкози в крові. При внутрішньоочеревинному введенні цукрознижувальний ефект виявляється в нижчій дозі (1,5 мг/кг) та перевищує цукрознижувальну активність метформіну у дозі 100 мг/кг. Методом фармакологічного аналізу з використанням блокаторів імідазолінових рецепторів ефароксану та BU 224 доведено, що в механізмі антигіперглікемічної дії N,N'-ЕБХК бере участь стимуляція імідазолінових рецепторів обох типів (I_1 та I_2). За внутрішньоочеревинного введення N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід) належить до помірно токсичних речовин (III клас токсичності, $ЛД_{50}$ = 10,005 мг/кг), а за внутрішньошлункового введення – до малотоксичних речовин (IV клас токсичності, $ЛД_{50}$ = 633,45 мг/кг).

Серед оригінальних протидіабетичних препаратів заслуговує на увагу похідне бензимідазолу (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоти гідрохлорид (діакамфу гідрохлорид, ДГ). Ця сполука характеризується виразною гіпоглікемічною дією в діапазоні доз 10-25 мг/кг, обумовленою стимуляцією панкреатичних в-клітин, збудженням I_2-імідазолінових рецепторів, зменшенням інсулінорезистентності, потужною антиоксидантною активністю. ДГ, як і ефективний на різних моделях ЦД діакамф, має церебропротекторні та ноотропні властивості, в механізмі яких бере участь стимуляція I_1-імідазолінових рецепторів. **В**одорозчинність ДГ важлива для створення ін'єкційної лікарської форми. За величиною $ЛД_{50}$ (3000 мг/кг) ДГ відноситься до малотоксичних речовин (IV клас токсичності), а за широтою терапевтичної дії перевершує N,N'-ЕБХК (ТІ в

різних дослідженнях досягає 120-300).

Похідне гуанідину диметилбігуанід (метформін) широко застосовується при ЦД 2 типу. Він сприяє поглинанню та утилізації глюкози м'язовою тканиною, усуває інсулинорезистентність, пригнічує глюконеогенез. Однак метформін ефективний і на алоксановій моделі ЦД, яка за патогенетичними особливостями наближається до ЦД 1 типу, а в механізмі його дії бере участь стимуляція I_2-імідазолінових рецепторів.

Отже, доцільно порівняти ефективність N,N'-ЕБХК, ДГ та метформіну за комплексом показників – виживаністю, станом обміну вуглеводів, вмістом інсуліну в крові, впливом на обмін білків, прооксидантно-антиоксидантний баланс та запальну відповідь (за вмістом фактору некрозу пухлин – TNF-б). Для цього обрано ранню стадію алоксанового ЦД у щурів, який моделювали підшкірним уведенням 5% розчину алоксану моногідрату (Sigma, США) одноразово в дозі 150 мг/кг. Вибір цієї моделі зумовлений тим, що вона є базовою при доклінічному вивченні протидіабетичних препаратів. Щури попередньо голодували протягом 24 год при вільному доступі до води. Дослідження виконували в гострій фазі дії алоксану – через 3 доби, коли руйнування в-клітин підшлункової залози сягає максимуму.

Виживаність у групі контрольної патології (КП) склала 89% ($p<0,05$ відносно інтактного контролю), під впливом метформіну 91%, а в групах N,N'-ЭБХК та ДГ – по 100% ($p<0,05$ проти КП). Усі досліджувані препарати в 1,3-1,5 разу знижували гіперглікемію та достовірно збільшували (в 2-3 рази порівняно з КП) вміст інсуліну в крові, хоча рівень гормону залишався в 2,5-3,7 разу нижче, ніж у групі інтактного контролю ($p<0,001$). Препарати перешкоджали зниженню вмісту глікогену в печінці, на фоні N,N'-ЕБХК рівень якого зріс в порівнянні з інтактним контролем. Метформін в 2,3 разу ($p<0,05$) збільшував вміст лактату в крові, що є типовим небажаним ефектом.

Стан білкового обміну на тлі експериментальної терапії N,N'-ЕБХК і ДГ не мав відмінностей від МП, метформін викликав достовірну гіпопротеїнемію ($p<0,05$ порівняно з інтактним контролем) – головним чином за рахунок альбумінів, рівень яких виявився нижчим, ніж в групі ДГ. Під впливом досліджуваних препаратів вміст сечовини в крові достовірно знижувався, особливо на тлі метформіну, хоча й не нормалізувався повною мірою.

Збільшений у 2,5 разу в групі КП вміст TNF-б в крові під впливом усіх препаратів достовірно знижувався в 1,5-1,7 разу. Як багатофункціональний прозапальний маркер, TNF-б впливає на ліпідний метаболізм, гемокоагуляцию і чутливість до інсуліну. Нормалізація його вмісту в крові свідчить про імунотропні властивості всіх трьох досліджуваних засобів, що можна розцінювати як предиктор зменшення інсулінорезистентності при ЦД 2 типу під впливом N,N'-ЕБХК.

У механізмі діабетогенної дії алоксану значна роль належить активації процесів ПОЛ. У групі КП відзначалося значне збільшення концентрації ТБК-реактантів у печінці в середньому в 1,8 разу ($p<0,05$), а всі досліджувані препарати достовірно нормалізували цей показник.

Результати свідчать про перспективність N,N'-ЕБХК та ДГ як оригінальних антигіперглікемічних препаратів, які мають переваги порівняно з метформіном за критеріями позитивного впливу на виживаність, відсутності гіперлактацидемії та гіпопротеїнемії.

Таким чином, ефект N,N'-ЕБХК і ДГ на ранньому етапі розвитку алоксанового ЦД у щурів характеризується політропним механізмом дії і не поступається, а за низкою показників показників перевершує ефект метформіну. Доцільним є подальше доклінічне вивчення цих фармакологічних препаратів з метою створення оригінальних протидіабетичних засобів.