

Рекомендована д.м.н., професором І.Л.Дижим

УДК 615.015

## ЗАЛЕЖНІСТЬ ІМУНОКОРИГУЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПЕРОРАЛЬНОГО ЦУКРОЗНИЖУЮЧОГО ПРЕПАРАТУ «ГЛІСУЛЬФАЗИД» ВІД ГЕНЕТИЧНОГО НАХИЛУ ДО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

О.І.Бриндак, В.П.Черних, Л.М.Вороніна, В.Ф.Черних, В.В.Воробйов,  
Н.І.Вороніна, Св.М.Коваленко

Українська фармацевтична академія

**Вивчений імунокоригуючий ефект перорального цукрознижуючого препарату «Глісульфазид», похідного шавлевої кислоти, на аутобредних мишах-самцях із змодульованим низькодозовим стрептозотоциновим діабетом, а також на мишах-самцях C57BL(Ks<sup>jl</sup> db+/db+) з генетично детермінованим цукровим діабетом. Встановлений вплив препарату на пригнічення розвитку аутоімунного інсуліту, який лежить в основі розвитку цукрового діабету.**

У нашому попередньому повідомленні були викладені дані про гіпоглікемічні та імунокоригуючі властивості препарату «Глісульфазид» — похідного шавлевої кислоти, який досліджувався у мишей на моделях низькодозового стрептозотоцинового діабету (СТ-діабет), та у мишей C57BL(Ks<sup>jl</sup> db+/db+) з генетично детермінованим інсуліннезалежним цукровим діабетом (ІНЦД).

Мета пропонованого дослідження полягала у вивченні цукрознижуючого та імунокоригуючого ефектів препарату у мишей-самців.

Проведення роздільного вивчення цих ефектів обумовлено тим, що цукровий діабет (ЦД), як і аутоімунні захворювання, частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків, але в останніх він протікає набагато важче. Тому було важливо вивчити статевий диморфізм як гіпоглікемічної, так і імунокоригуючої дії «Глісульфазиду» (Глс).

### Матеріали та методи дослідження

Цукрознижуючий та імунокоригуючий ефекти

Глс вивчалися у мишей на моделях низькодозового СТ-діабету та на мишах-самцях C57BL(Ks<sup>jl</sup> db+/db+) з генетично детермінованим ІНЦД. Досліджені дві дози Глс — 0,25/тв. та 0,125/тв. При дослідженні цукрознижуючого ефекту Глс в ролі стандарту був використаний глібенкламід (Глд) в ефективній терапевтичній дозі (1 мг/кг маси тіла).

Були поставлені такі серії дослідів:

I — аутобредні миші, у яких моделювали низькодозовий СТ-діабет та яким вводили Глс в дозі 0,25/тв.;

II — те ж саме + Глс в дозі 0,125/тв.;

III — те ж саме + Глд в дозі 1 мг/кг маси тіла;

IV — те ж саме + плацебо (контроль);

V — миші C57BL(Ks<sup>jl</sup> db+/db+) + Глс в дозі 0,25/тв.;

VI — те ж саме + Глс в дозі 0,125/тв.;

VII — те ж саме + Глд в дозі 1 мг/кг маси тіла;

VIII — те ж саме + плацебо (контроль).

У кожній серії дослідів використовували по 10 тварин.

Рівень глюкози у крові визначали за допомогою пристрою «Ексан» та характеризували до гострого перорального навантаження препаратом протягом 8 годин після його введення. Підшлункові залози експериментальних тварин піддавали гістологічному дослідженню за загальною методикою. Статистичну обробку отриманих даних проводили методом Ст'юдента-Фішера на ЕОМ.

### Результати та їх обговорення

Як слідує з наведених нижче таблиць 1 та 2, Глс проявляє цукрознижуючий ефект як у аутобредних мишей з низькодозовим СТ-діабетом, так і у мишей з генетично детермінованим ІНЦД, од-

нак, ефект у останніх був меншим.

Таблиця 1

Глікемія (ммоль/л у аутобредних мишей) з низькодозовим СТ-діабетом

Характер дії	Вихідна величина	Глікемія після введення через (годин)			
		2	4	6	8
Глс 0,25/тв.	7,2±1,4	5,4±0,7	5,2±0,9	5,0±1,1	4,9±0,9
Глс 0,125/тв.	7,4±1,3	7,2±1,4	7,3±1,3	7,4±1,1	7,3±1,2
Глд	7,2±1,1	5,4±0,9	6,0±0,9	5,9±1,2	6,1±1,3
Плацебо	7,3±1,3	7,1±1,4	7,4±1,2	7,3±1,4	7,5±1,1

Таблиця 2

Глікемія (ммоль/л у мишей C57BL(Ksji db+/db+) з генетично детермінованим ІНЦД

Характер дії	Вихідна величина	Глікемія після введення через (годин)			
		2	4	6	8
Глс 0,25/тв.	8,3±0,9	6,9±0,8	6,3±0,9	6,9±0,7	7,1±1,0
Глс 0,125/тв.	8,4±0,8	8,1±0,7	8,2±0,7	8,4±0,9	8,3±0,7
Глд	8,6±0,9	5,9±1,1	5,5±0,9	5,3±1,0	8,1±0,9
Плацебо	8,4±0,7	8,5±0,9	8,2±0,8	8,4±0,9	8,5±0,8

В результаті гістологічного дослідження встановлено, що у самців в порівнянні з самками аутоімунний інсуліт (АІ) був більш вираженим як у аутобредних мишей, так і у мишей з генетично детермінованим ЦД. Так наприклад, якщо у аутобредних мишей-самок при моделюванні низькодозового СТ-діабету розвивається АІ легкого ступеня важкості у 20-25% випадків, то у самців цей показник становить 30-35% острівців; що стосується середнього ступеня, то показники такі: у самок — 10-15%, а у самців — 20-25%. Досліджень самок цього виду тварин з АІ важкого ступеня ми не робили, а у самців показник становив 10-15% острівців. Враховуючи те, що гістологічна характеристика АІ всіх ступенів важкості не відрізняється у самців та самок, ми не вважаємо за необхідне наводити її в цьому повідомленні, а відсилаємо читача до повідомлення [1].

У мишей з генетичним нахилом до ЦД у самців в порівнянні з самками переважав АІ середнього та важкого ступеня. Так якщо у самок АІ середнього ступеня спостерігався в 30-35% острівців, а важкого в 20-25%, то у самців ці показники стано-

вили відповідно 40-45% і 35-40% острівців.

Слід відмітити, що Глс як в дозі 0,25/тв., так і в дозі 0,125/тв. проявляв лікувальну дію у відношенні АІ. При цьому як у самок, так і у самців Глс в дозі 0,25/тв. був більш ефективним, але лікувальна дія препарату у самців була менш інтенсивною, ніж у самок. Крім того, останній ефект був однонаправленим як у аутобредних мишей, так і у мишей з генетично детермінованим ЦД. Так у аутобредних мишей зі СТ-діабетом, яким вводився Глс в дозі 0,25/тв., АІ легкого ступеня спостерігався в 15-20% острівців, середнього — в 10-15%, важкого ступеня — в 5-10% острівців.

У самців, які отримували Глс в дозі 0,125/тв., АІ легкого ступеня важкості спостерігався у 20-25% острівців, середнього — у 15-20%, важкого ступеня — у 5-10% острівців. У самців з генетично детермінованим ЦД, які отримували Глс в дозі 0,25/тв., АІ середнього ступеня був виявлений у 20-25% острівців, важкого — у 15-20%, а при дозі 0,125/тв. він був виявлений у 30-35% та 20-25% острівців відповідно.

Вищевикладене свідчить, що Глс в дозі 0,25/тв. як у самців, так і у самок аутобредних мишей, а також у мишей з генетичним нахилом до ЦД проявляє гіпоглікемічний ефект, але у самців в порівнянні з самками цей ефект менш чітко виражений. В дозі 0,125/тв. Глс не проявляє гіпоглікемічного ефекту, але як у самок, так і у самців в обох дозах спостерігається лікувальний ефект у відношенні АІ, хоча він значно менший у самців. Слід підкреслити, що АІ більш важко протікає у самців. У мишей обох статей Глс проявляє більш слабку дію у тварин з генетично детермінованим ЦД в порівнянні з аутобредними тваринами.

#### ВИСНОВКИ

1. У аутобредних мишей та у мишей-самців з генетично детермінованим ЦД Глс в дозі 0,25/тв. проявляє гіпоглікемічну дію, чого не спостерігається при його застосуванні в дозі 0,125/тв.

2. В обох дозах препарат проявляє гальмуючу дію на розвиток АІ.

3. У самців обох видів мишей Глс проявляє менший гіпоглікемічний та імунокоригуючий ефект в порівнянні з самками.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бриндак О.І., Вороніна Л.М., Черних В.Ф. та ін. // Вісник фармації. — 1995. — №1-2. — С. 86-89.
2. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. — М.: Мир, 1969. — 645 с.
3. Colleman D.J. // Diabetologia. — 1972. — Vol. 14. — №1. — P. 141-148.
4. Like A.A., Rossini A.A. // Sciens. — 1976. — Vol. 193. — №1. — P. 415-417.

УДК 615.015

**ЗАВИСИМОСТЬ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩИХ СВОЙСТВ САХАРОСНИЖАЮЩЕГО ПРЕПАРАТА «ГЛИСУЛЬФАЗИД» ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К САХАРНОМУ ДИАБЕТУ**

О.И.Бриндак, В.П.Черных, Л.Н.Воронина, В.Ф.Черных, В.В.Воробьев, Н.И.Воронина, Св.Н.Коваленко

Изучен иммунокорректирующий эффект перорального сахароснижающего препарата «Глисульфазид», производного щавелевой кислоты, на аутобредных мышах-самцах с моделируемым низкодозовым стрептозотоциновым диабетом, а также мышах-самцах C57BL(Ks<sup>ji</sup> db+/db+) с генетически детерминированным сахарным диабетом. Установлено влияние препарата на угнетение развития аутоиммунного инсулита, лежащего в основе развития сахарного диабета.

UDC 615.015

**DEPENDENCE OF IMMUNOCORRECTING CHARACTERISTICS OF SUGAR LOWERING MEDICINE «GLYSULPHAZIDE» ON GENETIC PREDISPOSITION TO DIABETES MELLITUS**

O.I.Brindak, V.P.Chernykh, L.N.Voronina, V.F.Chernykh, V.V.Vorobiyov, N.I.Voronina, Sv.N.Kovalenko

It is studied immunocorrecting effect of sugar lowering peroral medicine «Glysulphazide», derivative of oxalic acid, on autobred mice-males with modelling of low-dose streptozotocinal diabetes and on mice-males C57BL(Ks<sup>ji</sup> db+/db+) with genetically determined diabetes mellitus. It is established that this medicine has immunocorrecting and hypoglycemic properties and depresses development of autoimmunity insulinitis.

## ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ФОРУМ ХІМІКІВ-ОРГАНІКІВ

З 3 по 6 жовтня 1995 року в м. Харкові на базі Харківського держуніверситету і Української фармакадемії проводилась XVII Українська конференція з органічної хімії.

Організаторами конференції були Національна академія наук України, Інститут органічної хімії НАН України, Харківський державний університет, Українська фармацевтична академія, Інститут монокристалів НАН України та Українське хімічне товариство.

Проведення конференції такого рівня в Харкові зумовлене тим, що це місто є загальновідомим науковим і вузівським центром.

В програмі конференції — пленарне засідання та робота таких секцій: органічний синтез, будова та реакційна здатність органічних речовин, хімія біологічно активних речовин, а також хімічна технологія та промислова екологія.

На конференції були представлені доповіді провідних учених-хіміків України: С.А.Андронаті, В.П.Черних, Л.М.Марковського, В.П.Кухаря, О.Г.Юрченко, М.О.Лозинського, А.Ф.Попова, О.П.Швайки, Б.С.Драча, В.Д.Орлова, В.Д.Безуглого та ін. Учасники конференції висвітлили результати нових досягнень у розвитку хімічної науки та впровадження досліджень в практику.