УДК 616.43: 615.252.349.7

Л. М. Вороніна, А. Л. Загайко, О. А. Красильнікова, М. В. Марченко, Т. В. Крутських

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ДІАКАМФУ ТА ГЛІСУЛЬФАЗИДУ НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Наведені результати вивчення впливу діакамфу, глісульфазиду та їх сумісної дії на моделі інсулінорезистентності у щурів, яку індукували утриманням тварин на дієті з високим вмістом жирів. Показано, що діакамф і глісульфазид знижують вміст глюкози у крові тварин з експериментальною інсулінорезистентністю. Показано, що при одночасному введенні експериментальним тваринам діакамф і глісульфазид посилюють гіпоглікемічну дію один одного.

Ключові слова: діакамф; глісульфазид; інсулінорезистентність; глюкоза

ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) є дуже розповсюдженим захворюванням. Чисельність хворих швидко збільшується у всьому світі і на теперішній час, за даними ВООЗ, складає більше 190 млн осіб, а до 2015 року ця цифра може подвоїтись [8]. ЦД називають епідемією серед неінфекційних захворювань. В Україні на ЦД хворіють більше 8 млн осіб. Чисельність хворих на ЦД складає 2–5 % від усього населення земної кулі і продовжує постійно зростати. На теперішній час на ЦД 2 типу хворіє приблизно один з 50 людей. За визначенням ВООЗ (1999), ЦД — це група обмінних захворювань, які проявляються гіперглікемією і виникають у результаті порушення секреції інсуліну, його дії або обох цих факторів. Сучасні монопрепарати, які використовуються для лікування ЦД 2 типу, спрямовані на пригнічення метаболічних процесів механізму інсулінорезистентності [7]. Монотерапія цього захворювання є ефективною протягом нетривалого часу — у перші 5–6 років захворювання, а в подальшому виникає необхідність комбінації з двох або більшої кількості препаратів з різним механізмом дії. Особливий інтерес викликають субстанціїй для лікування ЦД 2 типу, розроблені вченими НФаУ — діакамф і глісульфазид. Механізм специфічної дії діакамфу проявляється у гальмуванні метаболічних проявів синдрому інсулінорезистентності [1, 3]. Діакамф проявляє цукрознижувальну та антиоксидантну активність, збільшує чутливість до інсуліну, покращує толерантність до вуглеводів, пригнічує глюкогенез, сприяє зниженню функціональної напруги клітин, які продукують інсулін, та відновленню морфологічної структури панкреатичних острівців. Він пригнічує початкові реакції неферментативного гликозилювання і оксидативный стрес, знижує гіпертригліцеридемію, рівень вільних жирних кислот та атерогенної фракції холестерину.

Глісульфазид, у свою чергу, стимулює секрецію інсуліну шляхом зниження порогу чутливості β-клітин підшлункової залози до глюкози, підвищує чутливість до інсуліну і ступінь його зв'язування з клітинами-мішенями, збільшує вивільнення інсуліну, посилює вплив інсуліну на поглинання глюкози м'язами і печінкою, гальмує ліполіз у жировій тканині, діє на другій стадії секреції інсуліну [2]. Викладені вище факти свідчать про те, що ці препарати можуть доповнювати дію один одного на роботу інсулярного апарату організму, тому метою цього дослідження було вивчення гіпоглікемічної дії діакамфу та глісульфазиду, а також їх комбінацій з метою розробки нового гіпоглікемічного препарату для лікування ЦД 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на самцях щурів лінії Wistar масою 200–230 г, які утримувалися на стандартному раціоні віварію. Тварин були поділені на дві групи: 1 — контрольні тварини, 2 — тварини з експериментальною інсулінорезистентністю.

© *Л. М. Вороніна, А. Л. Загайко, О. А. Красильнікова, М. В Марченко, Т. В. Крутських, 2009*

Модель інсулінорезистентності в експериментальній групі тварин викликали утриманням на раціоні з високим (близько 60 %, замість 11 % у контрольних тварин) вмістом ліпідів [5]. Глісульфазид, діакамф та їх комбінації вводили у шлунок тваринам з експериментальною інсулінорезистентністю. Забір крові у тварин проводили за рекомендаціями Стефанова [4] перед введенням препарату та через 60, 120 хв, 4, 6, 8, 10, 12, 14 і 24 години після введення. Вміст глюкози у периферичній крові тварин визначали глюкозооксидазним методом за допомогою стандартних наборів реактивів.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики за допомогою стандартних пакетів програм Exel, Biostat та Statistica, а порівняння двох груп з нормальним розподілом — із застосуванням параметричного *t*-критерію Стьюдента. Розходження вважали статистично значущими при $P < 0{,}05$.

Утримання та використання лабораторних тварин відповідало «Загальноетичним принципам експериментів на тваринах».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження проводили на моделі тварин, яких утримували на раціоні з високим вмістом жиру, яка широко використовується для вивчення механізмів резистентності до інсуліну та для скринінгових досліджень дії препаратів для лікування ожиріння та ЦД [5, 6,]. Утримання тварин на раціоні з високим вмістом жирів призводить до підвищення базального рівня глюкози у крові, який складає 6,5±0,5 ммоль/л порівняно з 4,5±0,4 ммоль/л у контрольній групі тварин.

Введення експериментальним тваринам глісульфазиду (рис. 1) приводило до зниження вмісту глюкози в крові протягом першої години експерименту, який досягав мінімуму через 4 год після введення речовини. Гіпоглікемічна дія спостерігалася протягом 10 год. Через 14 год після введення препарату рівень глюкози у крові експериментальних тварин вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника в контрольній групі. Цукрознижувальна дія препарату спостерігалася при введенні глісульфазиду тваринам вже в дозі 15 мг/кг маси тіла. При збільшенні дози субстанції, яку вводили, гіпоглікемічний ефект збільшувався. Максимальна гіпоглікемічна дія проявлялася в дозі 50 мг/кг маси тіла.

При введенні діакамфу (рис. 2) зниження рівня глюкози в крові спостерігалося протягом першої год експерименту. Ця дія спостерігалася протягом 4 год, а через 6 год після введення препарату рівень глюкози не відрізнявся від контрольних значень. Цукрознижувальна дія діакамфу носила дозозалежний характер, а максимальна гіпоглікемічна дія проявлялася в дозі 25 мг/кг маси тіла тварин.

Було встановлено, що при одночасному введенні експериментальним тваринам більш низької дози глісульфазиду та діакамфу, ніж максимально ефективна доза цих препаратів вміст глюкози у крові піддослідних тварин вірогідно не відрізнявся порівняно з гіпоглікемічною дією глісульфазиду у дозі 50 мг/кг маси тіла тварин (рис. 2). Рівень глюкози у крові тварин з експериментальною інсулінорезистентністю значно знижувався вже протягом першої години експерименту та досягав мінімальних значень через 4 год. Гіпоглікемічна дія спостерігалася протягом 12 год, а потім рівень вмісту глюкози віро-

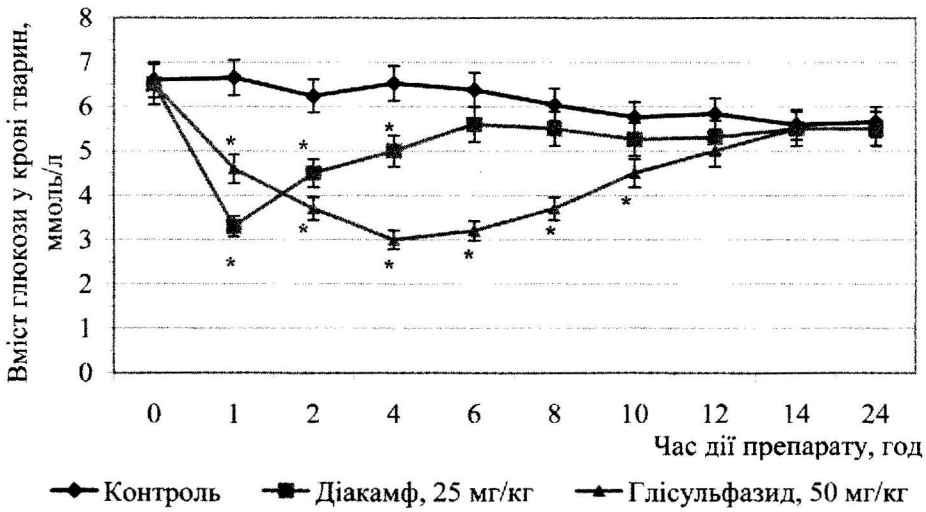

Рис. 1. *Вплив глісульфазиду та діакамфу на вміст глюкози у крові щурів (ммоль/л, M±m, n=7). * — P контроль-дослід <0,05.*

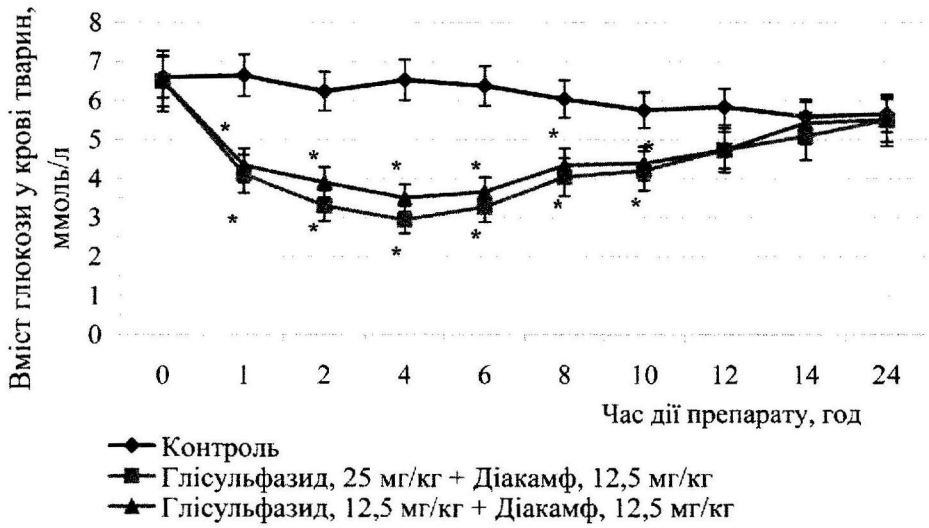

Рис. 2. *Сумісна дія глісульфазиду та діакамфу на вміст глюкози у крові щурів (ммоль/л, M±m, n=7). * — P контроль-дослід <0,05.*

гідно не відрізнявся від контрольних значень. Отримані результати свідчать про те, що при сумісній дії діакамф і глісульфазид посилюють гіпоглікемічну дію один одного.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що діакамф і глісульфазид призводять до зниження вмісту глюкози у крові щурів з експериментальною інсулінорезистентністю, яку індукували утриманням тварин на дієті з високим вмістом жирів.
2. Показано, що при одночасному введенні експериментальним тваринам діакамф і глісульфазид посилюють гіпоглікемічну дію один одного.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Боднар П. М., Мерзлікін С. І., Кононенко Л. О. Клінічне випробування цукрознижувальної та антиоксидантної дії діакамфу — нового фармакологічного засобу // Клінічна фармація. — 2001. — № 3 (5). — С. 46–48.
2. Метаболічні ефекти глісульфазиду (експериментальне дослідження)/ [Л. М. Вороніна, Н. М. Мадієвська, В. М. Кравченко, Т. С. Сахарова та ін.] // Вісник фармації. — 1996. — № 1–2. — С.69–72.
3. Соколюк Т. В., Горбенко Н. І., Подгайний Д. Г., Мерзлікін С. І. Вплив діакамфу на інсулінорезистентність з індукованими фруктозою проявами метаболічного синдрому // Укр. журн. клін. та лаборатор. медицини. — 2008. — № 3 (3). — С. 81–84.
4. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекоменд. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
5. Benoit S. C., Kemp C. J., Elias C. F. et al. Palmitic acid mediates hypothalamic insulin resistance by altering PKC-theta subcellular localization in rodents / [S. C. Benoit, C. J. Kemp, C. F. Elias et al.] // J. Clin. Invest. — 2009. — № 119(9). — P. 2577–2589.
6. Relationship between insulin sensitivity index and cognitive function in diet-induced insulin resistant rats / [S. Chen, H. Xie, J. Wu et al.] // Pharmazie. — 2009. — № 64(6). — P. 410–414.
7. Gallwitz B. Benefit-risk assessment of exenatide in the therapy of type 2 diabetes mellitus // Drug Saf. — 2010. — № 33 (2). — P. 87–100.
8. Horton E. S. Effects of lifestyle changes to reduce risks of diabetes and associated cardiovascular risks: results from large scale efficacy trials // Obesity (Silver Spring). — 2009. — № 17(3). — P. S43–S48.

УДК 616.43: 615.252.349.7

Л. Н. Воронина, А. Л. Загайко, О. А. Красильникова, М. В. Марченко, Т. В. Крутских

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ДИАКАМФА И ГЛИСУЛЬФАЗИДА НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Приведены результаты изучения влияния диакамфа, глисульфазида и их совместного действия на модели инсулинорезистентности у крыс, которую индуцировали содержанием животных на диете с высоким содержанием жиров. Показано, что диакамф и глисульфазид снижают содержание глюкозы в крови крыс с экспериментальной инсулинорезистентностью. Показано, что при одновременном введении животным диакамф и глисульфазид усиливают гипогликемическое действие друг друга.

Ключевые слова: диакамф; глисульфазид; инсулинорезистентность; глюкоза

UDC 616.43: 615.252.349.7

L. N. Voronina, A. L. Zagayko, O. A. Krasilnikova, M. V. Marchenko, T. V. Krutskikh

RESEARCH OF DIACAMF AND GLYSULPHASIDE INFLUENCE ON EXPERIMENTAL INSULIN-RESISTANCE MODEL

The results of study of diacamf and glysulphaside influence and their joint action on model insulin-resistance at rats, induced by the contents of animals keeped on a diet with the high contents of fats are given. It has been shown, that diacamph and glysulphaside reduce the glucose contents in rat blood under experimental insulin-resistance. It has been also shown, that at simultaneous administration by an animal diacamf and glysulphaside strengthen hypoglycemic action each other.

Key words: diacamph; glysulphaside; insulin-resistance; glucose

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Національний фармацевтичний університет,
кафедра біохімії
Тел. (057) 706-30-99

Надійшла до редакції:
14.11.2009