УДК 615.252.349.7:616.37:616.379-008.64

О. М. Калапко, С. Ю. Штриголь, С. І. Мерзлікін, Б. В. Папонов*, С. В. Львов*

Національний фармацевтичний університет

** Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна*

РОЛЬ ІМІДАЗОЛІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ I_1- ТА I_2-ТИПІВ У РЕАЛІЗАЦІЇ МЕХАНІЗМУ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ДІЇ ДІАКАМФУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА МЕТФОРМІНУ

Наведені результати дослідження механізмів цукрознижувальної дії діакамфу гідрохлориду та метформіну на моделі алоксанового цукрового діабету у щурів. Встановлено, що в механізмі цукрознижувальної дії як діакамфу гідрохлориду, так і метформіну бере участь збудження імідазолінових рецепторів I_2-типу, але не I_1-типу. Отримані результати свідчать, що при алоксановому діабеті діакамфу гідрохлорид чинить виразну цукрознижувальну дію та перевищує за активністю препарат порівняння метформін.

Ключові слова: діакамфу гідрохлорид; метформін; імідазолінові рецептори; цукровий діабет; 2-(4,5-дигідроімідазол-2-іл) хіноліну гідрохлорид; ефароксан

ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) розглядається як група метаболічних захворювань, що характеризуються хронічною гіперглікемією внаслідок порушень секреції інсуліну, його дії на тканини мішені або обох цих чинників. Стан хронічної гіперглікемії при ЦД супроводжується ураженням, дисфункцією і недостатністю різних органів (здебільшого очей, нирок, нервів, серця та кровоносних судин), що і визначає медико-соціальне значення захворювання [1, 2].

Значна поширеність ЦД, особливо 2 типу, яка сягає характеру епідемії [12], висока летальність і рання інвалідизація працездатного населення обумовлюють наукову і практичну значущість експериментального дослідження нових та поглибленого вивчення добре відомих протидіабетичних препаратів, у тому числі уточнення механізму дії.

У НФаУ створено оригінальний протидіабетичний препарат діакамфу гідрохлорид – похідне бензімідазолу. Механізм його дії складається з низки ланок: стимуляції панкреатичних β-клітин, зменшення інсулінорезистентності, потужного антиоксидантного впливу [7]. Залишається невідомою можлива участь імідазолінових рецепторів різних типів у його гіпоглікемічній дії. Останнім часом з'являються дані щодо їх ролі (а саме I_2-рецепторів) у механізмі дії добре відомого цукрознижувального препарату метформіну – похідного бігуанідів [17].

Імідазолінові рецептори представлені двома підтипами: I_1 та I_2. Стимуляція цих рецепторів важлива у фармакотерапії ЦД 2-го типу. Існують агоністи імідазолінових рецепторів типу I_1 – моксонідин, рилменідин, які показані переважно при метаболічному синдромі, поєднанні артеріальної гіпертензії та ЦД [5].

Центральні I_1-імідазолінові рецептори розташовані в ростральному вентролатеральному відділі довгастого мозку, що відповідає за тонічний і рефлекторний контроль над симпатичною нервовою системою. Периферичні I_1-та I_2-імідазолінові рецептори знайдені на мембранах епітеліальних клітин ниркових канальців і хромафінних клітин надниркових залоз, у закінченнях симпатичних нервів, підшлунковій залозі, жировій тканині, плаценті [15]. Є підстави припускати, що імідазолінові рецептори належать до сімейства нейроцитокінових рецепторів [14].

Через центральні I_1-імідазолінові та периферичні I_1- і I_2-імідазолінові рецептори опосередковуються такі метаболічні ефекти: збільшення глюкозозалежного вивільнення інсуліну при збудженні I_1-імідазолінових рецепторів у β-клітинах острівців Лангерганса підшлункової залози [15] та переносу глюкози всередину клітин і, як наслідок, зниження гіперглікемії; поліпшення енергетичного забезпечення тканин за рахунок посилення аеробного окиснення глюкози і збільшення синтезу глікогену; зменшення продукції лактату; підвищення чутливості до глюкози тканин мозку; посилення ліполізу; підвищення чутливості каротидних клубочків до CO_2 [16].

У хворих на ЦД під впливом активації імідазолінових рецепторів спостерігається поліпшення мікроциркуляції, збільшення швидкості кровообігу, зменшення кількості інтраваскулярних агрегатів, зниження інсулінорезистентності тканин і рівня глікемії [18].

© Колектив авторів, 2014

Таблиця

ВПЛИВ ДІАКАМФУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА МЕТФОРМІНУ НА РІВЕНЬ ГЛЮКОЗИ В КРОВІ ЩУРІВ З АЛОКСАНОВИМ ДІАБЕТОМ

Група тварин	n	Вміст глюкози в крові, ммоль/л		Різниця, %
		вихідні дані	через 90 хв	
Інтактний контроль	10	4,22±0,33		
Модельна патологія (цукровий діабет)	7	20,35±2,59*	19,52±3,31	-6,9±11,7
Діабет + діакамфу гідрохлорид, 25 мг/кг	12	18,84±1,19*	9,76±1,42**#	-44,7±7,3#
Діабет + ефароксан, 5 мг/кг +діакамфу гідрохлорид, 25 мг/кг	5	23,52±3,59*	10,47±2,95**#	-52,1±12,3#
Діабет + (2-(4,5-дигідроімідазол-2-іл) хіноліну гідрохлорид), 1,5 мг/кг + діакамфу гідрохлорид, 25 мг/кг	8	20,96±1,52*	16,29±0,95**	-20,4±4,7#&@
Діабет + метформін, 100 мг/кг	6	18,16±1,19*	10,57±1,47**#	-44,0±5,3#†
Діабет + ефароксан, 5 мг/кг + метформін, 100 мг/кг	5	19,37±2,69*	11,31±3,11**#	-42,2±15,5#†
Діабет + (2-(4,5-дигідроімідазол-2-іл) хіноліну гідрохлорид), 1,5 мг/кг + метформін, 100 мг/кг	6	21,62±1,96*	16,44±2,06**	-24,3±5,3 #&@§‡

Примітка: n – кількість тварин у групі; статистично значущі відмінності ($p < 0,05$): * – з показником інтактного контролю; ** – з вихідним показником тієї ж групи; # – з показником групи модельної патології через 1,5 год після введення препарату; & – з показником групи «діабет + діакамфу гідрохлорид»; @ – з показником групи «діабет + ефароксан + діакамфу гідрохлорид»; † – з показником групи «діабет + (2-(4,5-дигідроімідазол-2-іл) хіноліну гідрохлорид) + діакамфу гідрохлорид»; § – з показником групи «діабет + метформін»; ‡ – з показником групи «діабет + ефароксан + метформін».

Отже, мета даного дослідження – порівняльне вивчення можливої ролі імідазолінових рецепторів у механізмі цукрознижувальної дії діакамфу гідрохлориду та метформіну на моделі алоксанового діабету у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Діакамфу гідрохлорид отримано на кафедрі токсикологічної хімії Національного фармацевтичного університету доктором фарм. наук, проф. С. І. Мерзлікіним. Його використовували в ефективній гіпоглікемічній дозі 25 мг/кг внутрішньоочеревинно [8, 9, 10]. Субстанцію метформіну (Sigma, США) вводили також внутрішньоочеревинно у дозі 100 мг/кг [17].

Для визначення рецепторного механізму цукрознижувальної дії використані ефароксан (Sigma, США) – блокатор імідазолінових рецепторів типу I_1 в дозі 5 мг/кг внутрішньоочеревинно [4, 8, 9, 10], а також селективний блокатор імідазолінових рецепторів типу I_2, (2-(4,5-дигідроімідазол-2-іл) хіноліну гідрохлорид), відомий під назвою BU 224, синтезований на кафедрі органічної хімії Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна. 2-(4,5-Дигідроімідазол-2-іл) хіноліну гідрохлорид вводили в дозі 1,5 мг/кг внутрішньоочеревинно [11].

Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях масою 0,20±0,02 кг. Для моделювання ЦД щурам після 24-годинної депривації їжі вводили алоксану моногідрат (Sigma, США) одноразово підшкірно в дозі 150 мг/кг у вигляді 5 % розчину в ацетатному буфері, pH 4,5 [13]. ЦД розвивався через 24-30 год після введення алоксану, резистентність до якого не спостерігалась. В експеримент брали щурів із клінічно маніфестованим ЦД та глікемією вище 11 ммоль/л через 10 днів [3, 6]. Проби крові брали із хвостової вени натще на 10-й день, визначали вміст глюкози глюкозооксидазним методом із використанням наборів «Filicit» (Україна).

Діакамфу гідрохлорид та метформін вводили внутрішньоочеревинно, per se та через 20 хв після блокаторів імідазолінових рецепторів. Тварини групи інтактного контролю та модельної патології отримували еквівалентну кількість розчинника (води для ін`єкцій). Вміст глюкози в крові визначали до та через 90 хв після введення препаратів.

Статистичну значущість відмінностей оцінювали за парним критерієм Ť Вілкоксона (внутрішньогрупові відмінності) та t Стьюдента (міжгрупові відмінності) з використанням програми «Statistica 6.0» [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати наведені в таблиці. Оскільки вихідний рівень глікемії в окремих групах дещо відрізнявся, її динаміку для коректного порівняння представлено не тільки у ммоль/л, але й у %.

Діакамфу гідрохлорид у дозі 25 мг/кг спричинив виражений гіпоглікемічний ефект, знижуючи вміст глюкози в крові на 44,7 %. Блокатор I_2-імідазолінових рецепторів (2-(4,5-дигідроімідазол-2-іл) хіноліну гідрохлорид) зменшив гіпоглікемічну дію діакамфу гідрохлориду з 44,7 % відносно вихідного рівня до 20,4 % ($p < 0,05$), а блокатор I_1-імідазолінових рецепторів ефароксан не завадив гіпоглікемічному ефекту діакамфу гідрохлориду, який становив 52,1 %.

Метформін у дозі 100 мг/кг при внутрішньоочеревинному введенні знизив рівень глікемії на 44,0 %. Блокатор I_2-імідазолінових рецепторів (2-(4,5-дигід-

роімідазол-2-іл) хіноліну гідрохлорид) вірогідно зменшив гіпоглікемічну дію метформіну до 24,3 % ($p < 0,05$), тимчасом як блокатор I_1-імідазолінових рецепторів ефароксан практично не вплинув на неї (42,2 %).

Привертає увагу той факт, що діакамфу гідрохлорид чинить однаковий за силою цукрознижувальний ефект із метформіном у 4 рази меншій дозі, що свідчить про вищу активність діакамфу гідрохлориду.

Таким чином, результати фармакологічного аналізу свідчать, що в механізмі гіпоглікемічної дії як діакамфу гідрохлориду, так і метформіну бере участь стимуляція I_2-, але не I_1-імідазолінових рецепторів. Для метформіну ці результати підтверджують дані літератури [17], для діакамфу гідрохлориду вони отримані вперше. Відомо, що діакамф чинить також виражений церебропротекторний ефект на моделі ішемії головного мозку та ноотропний ефект. У механізмі цих ефектів бере участь стимуляція імідазолінових рецепторів типу I_1, що доводиться їх скасуванням на тлі ефароксану [8]. Отже, діакамфу гідрохлорид є агоністом обох типів імідазолінових рецепторів, проте ці механізми відіграють роль у різних видах фармакологічної активності: стимуляція I_2-імідазолінових рецепторів важлива для гіпоглікемічної дії, а збудження I_1-імідазолінових рецепторів – для церебропротекторної дії та поліпшення пам'яті.

ВИСНОВКИ

1. Доведено, що на моделі алоксанового цукрового діабету у щурів діакамфу гідрохлорид у дозі 25 мг/кг чинить виразний гіпоглікемічний ефект, який за величиною відповідає ефекту метформіну в дозі 100 мг/кг.
2. Гіпоглікемічний ефект діакамфу гідрохлориду та метформіну вірогідно (відповідно в 2,2 та 1,8 рази) зменшується на тлі блокади імідазолінових рецепторів типу I_2 специфічним антагоністом BU 224 – (2-(4,5-дигідроімідазол-2-іл) хіноліну гідрохлоридом) та практично не змінюється на тлі антагоніста I_1-рецепторів ефароксану, що доводить роль стимуляції I_2-, але не I_1-імідазолінових рецепторів у механізмі гіпоглікемічної дії обох досліджуваних препаратів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Балаболкин М. И. Бигуаниды: антигипергликемическое и вазопротективное действие / М. И. Балаболкин, В. М. Креминская, Е. М. Клебанова // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 9. – С. 487-491.
2. Дедов И. И. Сахарный диабет / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // Руководство для врачей. – М., 2003.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекоменд.] / За ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 400 с.
4. Козаева Л. П. Агматин – эндогенный лиганд имидазолиновых рецепторов / Л. П. Козаева, Н. В. Коробов, О. С. Медведев // Эксперим. и клин. фармакол. – 2003. – Т. 66, № 5. – С. 69-73.
5. Ольбинская Л. И. Агонисты имидазолиновых рецепторов / И. Л. Ольбинская, Ю. В. Боченков // Эксперим. и клин. фармакол. – 1999. – № 2. – С. 68-72.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – Ч. I. – 944 с.
7. Сучасні аспекти пероральної фармакотерапії цукрового діабету 2 типу. Досягнення НФаУ: [монографія] /]В. П. Черних, Л. М. Малоштан, Н. І. Горбенко та ін.]. – Х.: БУРУН і К, 2010. – 208 с.
8. Шатілова О. А. Експериментальне вивчення церебропротекторних та психотропних властивостей діакамфу: автореф. дис. … канд. фарм. наук / О. А. Шатілова. – Х., 2010. – 20 с.
9. Шведський В. В. Ефективність діакамфу гідрохлориду при експериментальному порушенні мозкового кровообігу на тлі цукрового діабету / В. В. Шведський, С. Ю. Штриголь, С. І. Мерзлікін // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Укр. мед. стоматол. академії. – 2011. – Т. 11, № 3 (35). – С. 84-88.
10. Шведський В. В. Вплив діакамфу гідрохлориду на показники енергетичного обміну в головному мозку щурів із моделлю церебральної ішемії на тлі цукрового діабету / В. В. Шведський, С. Ю. Штриголь, С. І. Мерзлікін // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 57-61.
11. Activation of imidazoline $I_{(2B)}$ receptors by guanidine to increase glucose uptake in skeletal muscle of rats / [C. H. Cheng, C. W. Tsao, S. Y. Huang et al.] // Neorosci. Lett. – 2009. – Vol. 467. – P. 147-149.
12. Califf R. M. Insulin resistance: a global epidemic in need of effective therapies / R. M. Califf // Eur. Heart J. Supplements. – 2003. – Vol. 5. – P. 13-18.
13. Dave K. R. Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyril cholines terases in therat / K. R. Dave, S. S. Katyare // J. of Endocrinol. – 2002. – Vol. 175, № 1. – P. 241-250.
14. Ernsberger P. The II-Imidazoline receptor and its cellular signaling pathways / P. Ernsberger // Ann. NY Acad. Sci. – 1999. – Vol. 881. – P. 35-53.
15. Harron D. Clinical pharmacology of imidazolines and related compounds / D. Harron // N. Fundam. Clin. Pharmacol. – 1992. – Vol. 6. – P. 41-44.
16. Haxhiu M. A. Moxonidine acting centrally inhibits airway reflex responses / M. A. Haxhiu, I. A. Dreshaj // Ann. NY Acad. Sci. – 1999. – Vol. 881. – P. 372-382.
17. Novel mechanism for plasma glucose-lowering action of metformin in streptozotocin-induced diabetic rats / J. T. Cheng, C. C. Huang, I. M. Liu et al. // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. 819-825.
18. Zwieten H. Modulation of sympathetic outflow by centrally acting antihypertensive drugs / H. Zwieten // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1996. – Vol. 10. – P. 283-289.

УДК 615.252.349.7:616.37:616.379-008.64

Е. Н. Калапко, С. Ю. Штрыголь, С. И. Мерзликин, Б. В. Папонов, С. В. Львов

РОЛЬ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ I_1 - И I_2 - ТИПОВ В РЕАЛИЗАЦИИ МЕХАНИЗМА САХАРОСНИЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ДИАКАМФА ГИДРОХЛОРИДА И МЕТФОРМИНА

Приведены результаты исследования механизмов сахароснижающего действия диакамфа гидрохлорида и метформина на модели аллоксанового сахарного диабета у крыс. Установлено, что в механизме сахароснижающего действия как диакамфа гидрохлорида, так и метформина участвует возбуждение имидазолиновых рецепторов I_2-типа, но не I_1-типа. Полученные результаты свидетельствуют, что при аллоксановом диабете диакамфа гидрохлорид оказывает выраженное сахароснижающее действие и превышает по активности препарат сравнения метформин.

Ключевые слова: диакамфа гидрохлорид; метформин; имидазолиновые рецепторы; сахарный диабет; 2-(4,5-дигидроимидазол-2-ил) хинолина гидрохлорид; эфароксан

UDC 615.252.349.7:616.37:616.379-008.64

O. N. Kalapko, S. Yu. Shtrygol', S. I. Merzlikin, B. V. Paponov, S. V. L'vov

ROLE OF I_1 AND I_2 IMIDAZOLINE RECEPTORS IN THE IMPLEMENTATION OF THE MECHANISM OF HYPOGLYCEMIC ACTION OF DIACAMPH HYDROCHLORIDE AND METFORMIN

The results of the investigation of mechanisms of hypoglycemic action of metformin and diacamph hydrochloride on the model of alloxan-induced diabetes in rats have been suggested. It has been established that stimulation of imidazoline I_2 - type receptors, but not I_1 - type receptors participates in the mechanism of hypoglycemic action of both diacamph hydrochloride and metformin. These results indicate that diacamph hydrochloride has a significant hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetes exceeding activity of reference drug metformin.

Key words: diacamph hydrochloride; metformin; imidazoline receptors; diabetes mellitus; 2-(4,5-dihydroimidazol-2-yl) quinoline hydrochloride; efaroxan

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.
Тел. (097) 1920283, (066) 2949517.
E-mail: kalapko_ilen@hotmail.com.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 25.04.2014 р.