

Экспериментальное изучение противодиабетической активности 4-аминобензоилгидразида янтарной кислоты

Котегов В.П., Колотова Н.В., Булатов И.П., Блудова М.Ю., Пестов Г.Н., Андреев А.И.

Experimental study of 4-aminobenzoilgidrazid succinic acid antidiabetic activity

Kotegov V.P., Kolotova N.V., Bulatov I.P., Bludova M.Yu., Pestov G.N., Andreyev A.I.

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

© Котегов В.П., Колотова Н.В., Булатов И.П. и др.

В опытах на интактных и со стероидным диабетом крысах изучены эффекты длительного введения 4-аминобензоилгидразида янтарной кислоты. Показано, что вещество потенцирует гипогликемическое действие инсулина, повышает толерантность к глюкозе и уменьшает гипергликемический эффект адреналина.

Ключевые слова: 4-аминобензоилгидразид янтарной кислоты, сахарный диабет, крысы, инсулин, глюкоза, адреналин.

In experiments on intact rats and rats with steroid diabetes was studied the effects of prolonged introduction of 4-aminobenzoilgidrazid of succinic acid. It is shown that this substance potentiates the hypoglycemic effect of insulin, increases glucose tolerance and reduces the hyperglycemic effect of adrenaline.

Key words: 4-aminobenzoilgidrazid of succinic acid, diabetes, rats, insulin, glucose, adrenaline.

УДК 547.461.4:615.252.349.7.07

Введение

Около 10—15% больных сахарным диабетом 2-го типа переходят ежегодно на лечение инсулином. Одним из методов пероральной терапии диабета является потенцирование инсулина, позволяющее уменьшить его суточную дозу, риск развития резистентности и сосудистых осложнений [5]. Существенным компонентом фармакодинамики противодиабетических средств выступает и способность нивелировать постпрандиальную гипергликемию, которая столь же серьезно повышает риск развития диабетических ангиопатий, что и гипергликемия натощак [9]. Патогенетическим фактором нарушения гомеостаза глюкозы при диабете считается также ее повышенная продукция в печени в связи с избыточной стимуляцией глюкагоном или адреналином. В пользу чрезмерной активности катехоламинов при диабете свидетельствует известный клиницистам гипогликемический эффект α - и β -адреноблокаторов [6].

Цель работы — экспериментальное изучение влияния 4-аминобензоилгидразида янтарной кислоты (4-АЯК), синтезированного на кафедре аналитической химии Пермской государственной фармацевтической академии (ПГФА) [4], на гипогликемический эффект инсулина, углеводную толерантность и адреналиновую гипергликемию.

Материал и методы

Функциональные пробы выполнены на интактных неинбредных крысах-самцах массой 220—250 г, получавших 4-АЯК и препараты сравнения в среднеэффективных дозах в течение 1,5 мес, а также на крысах, которым в начале опыта внутримышечно инъецировали дексаметазона фосфат (KRKA) из расчета 100 мкг/кг массы тела [7], после чего животным опытных групп одновременно с назначением дексаметазона на протяжении 15 сут вводили через рот сравниваемые вещества, а в контроле — одну крахмальную слизь.

Все крысы были сгруппированы в серии по 6 особей. В конце исследования им инъецировали внутривенно инсулин «Актрапид» в дозе 1 ЕД/кг массы тела, внутримышечно — раствор адреналина гидрохлорида по 0,5 мг/кг массы тела, а также вводили через рот 40%-й раствор глюкозы из расчета 2 г/кг массы тела. Уровень гликемии определяли с помощью глюкозооксидазного метода [8] в дискретные интервалы времени.

Результаты исследований обработаны статистически с определением *t*-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде выборочного среднего \bar{M} , ошибки среднего m и достигнутого уровня значимости p [1, 2]. Минимальный уровень статистической значимости различий принимали соответствующим $p \leq 0,05$. Динамика гликемии для каждого животного описывалась как отклонение от исходного состояния (%); для каждой группы животных по этому показателю вычислялось выборочное среднее и его ошибка; именно эти данные приведены в виде $(\bar{M} \pm m)\%$. На графиках (рис. 1—6) среднее значение приведено в сочетании с граничными значениями доверительных интервалов, $\bar{M} \pm \Delta\bar{M}$, где

$$\pm \Delta\bar{M} = \frac{t(p, f)m}{\sqrt{n}}$$

Здесь $t(p, f)$ — значение критерия Стьюдента при уровне значимости, соответствующем $p < 0,05$, и при количестве степеней свободы f ; n — объем выборки. Статистические расчеты выполнялись при помощи пакетов программ Statsoft Statistica 8.0 и MS Excel 2007.

Результаты и обсуждение

Установлено, что у интактных крыс контрольной группы содержание глюкозы в крови уже через 30 мин после введения инсулина снижалось на $(45,4 \pm 3,9)\%$, а через 1 ч — на $(60,3 \pm 2,6)\%$. В последующем уровень гликемии постепенно восстанавливался до исходного состояния (рис. 1). Наибольшим потенцирующим эффектом обладал метформин, равное по выраженности усиление действия инсулина отмечено у гликлазида и 4-АЯК.

На фоне введения дексаметазона у крыс контрольной группы эффект инсулина оказался значительно ослабленным, что естественно для данного состояния и может быть обусловлено развитием инсулинорезистентности (рис. 2). Так, пик снижения у них уровня гликемии, отмечаемый спустя 1 ч после начала эксперимента, составил лишь $(28,7 \pm 6,0)\%$. Потенцирование

эффекта инсулина отмечено у животных, получавших все сравниваемые вещества. При этом гликлазид проявил эту активность лишь на 30-минутном периоде наблюдения, метформин — на 1-м и 2-м ч опыта, а 4-АЯК — через 15 мин и 1 ч исследования.

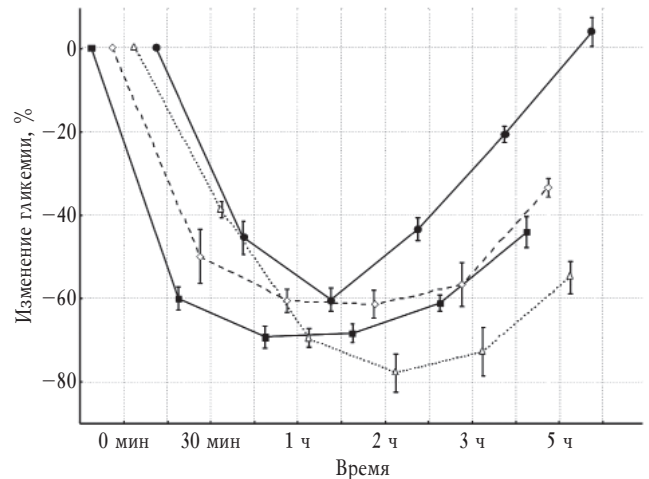


Рис. 1. Влияние 4-АЯК на инсулиновую гипогликемию у интактных крыс
 ■ 4-АЯК ◊ Гликлазид ▽ Метформин ● Контроль

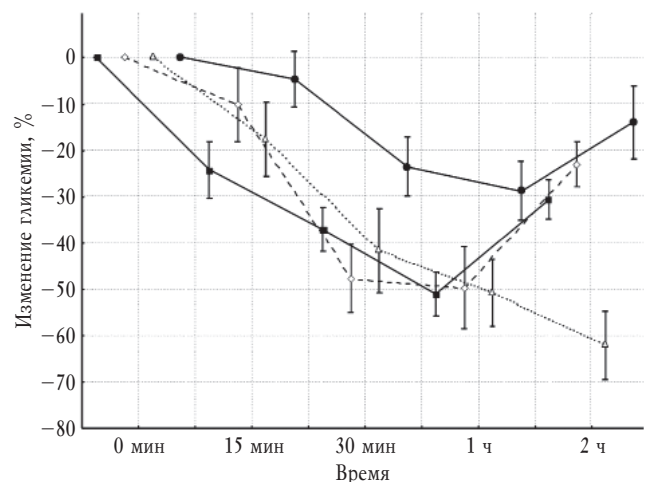


Рис. 2. Влияние 4-АЯК на инсулиновую гипогликемию у крыс с диабетом
 ■ 4-АЯК ◊ Гликлазид ▽ Метформин ● Контроль

У интактных животных контрольной серии уровень гликемии уже в течение первых 15 мин после введения глюкозы возрастал на $(46,6 \pm 5,5)\%$, через 30 мин — на $(37,5 \pm 4,5)\%$, а спустя 45 мин — на $(41,9 \pm 3,8)\%$ (рис. 3). Длительное применение 4-АЯК повышало толерантность к вводимой глюкозе. Максимальный прирост уровня последней составил при этом к 1-му ч опыта лишь $(14,3 \pm 2,0)\%$,

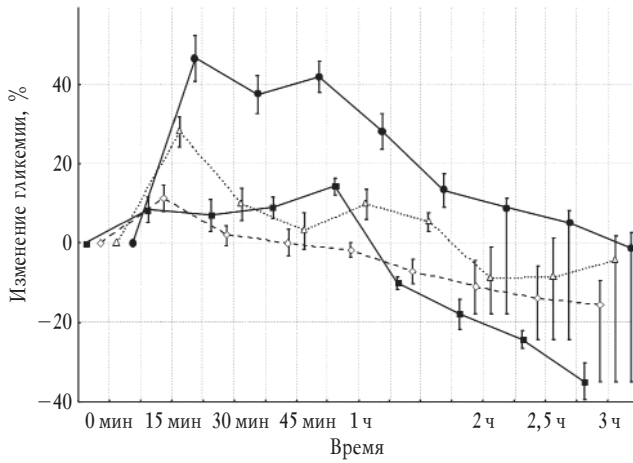


Рис. 3. Влияние 4-АЯК на толерантность к глюкозе intactных крыс

■ 4-АЯК ◇ Гликлазид ▲ Метформин ● Контроль

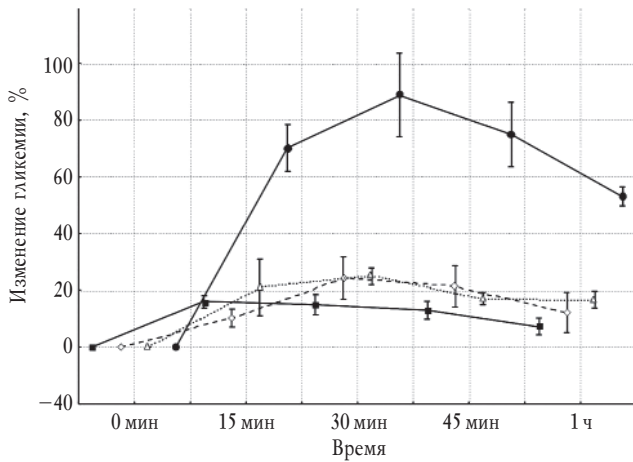


Рис. 4. Влияние 4-АЯК на толерантность к глюкозе крыс с диабетом

■ 4-АЯК ◇ Гликлазид ▲ Метформин ● Контроль

а через 1,5 ч гликемия по сравнению с исходной уже уменьшалась на $(10,1 \pm 1,4)\%$, продолжая снижаться до конца наблюдения. Близкий эффект отмечался при использовании гликлазида, тогда как действие метформина в конце исследования было менее выраженным.

На фоне стероидного диабета толерантность крыс к глюкозе понижалась, что проявлялось более выраженным и длительным приростом уровня гликемии после нагрузочного теста (рис. 4). Так, содержание глюкозы в крови через 15 мин после начала опыта возрастает у них на $(70,2 \pm 7,9)\%$, спустя 30 мин — на $(88,9 \pm 13,9)\%$, а через 45 мин — на $(74,9 \pm 10,8)\%$. Сравнимые вещества практически в равной мере увеличивали устойчивость к вводимой глюкозе.

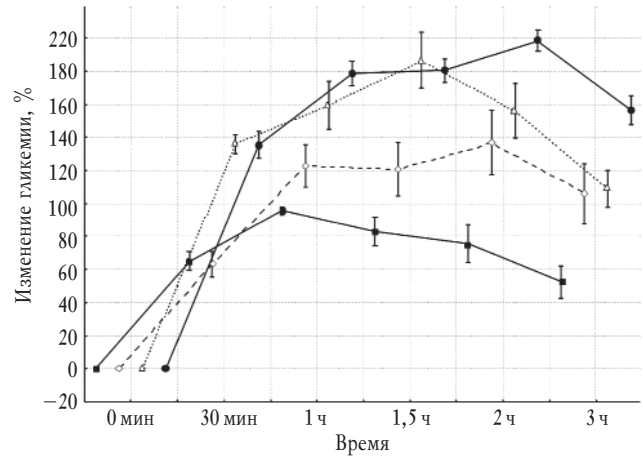


Рис. 5. Влияние 4-АЯК на адреналиновую гипергликемию у intactных крыс

■ 4-АЯК ◇ Гликлазид ▲ Метформин ● Контроль

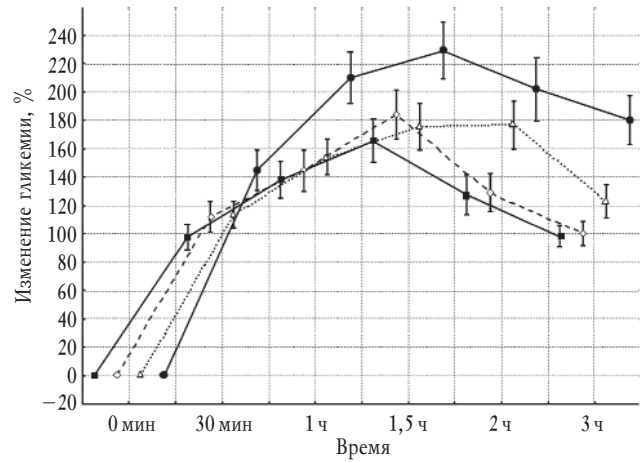


Рис. 6. Влияние 4-АЯК на адреналиновую гипергликемию крыс с диабетом

■ 4-АЯК ◇ Гликлазид ▲ Метформин ● Контроль

В контрольной серии эксперимента инъекция адреналина вызвала быстрое увеличение концентрации глюкозы в крови intactных животных, достигающее к 1,5 ч $(180,4 \pm 6,7)\%$ (рис. 5). 4-АЯК, как и гликлазид, на протяжении 3 ч сдерживал прирост гликемии. Метформин же проявил эффект лишь к концу наблюдения.

На фоне стероидного диабета адреналиновая гипергликемия в контрольной группе нарастала очень быстро. Уже через 1,5 ч содержание глюкозы в крови крыс увеличивалось на $(229,2 \pm 19,2)\%$ и продолжало оставаться высоким до завершения исследования. 4-АЯК сдерживал повышение гликемии в течение всего эксперимента. Эффект гликлазида отмечен спустя 1, 2 и 3 ч, а метформина — через 1 и 3 ч опыта (рис. 6).

Заключение

Таким образом, длительное введение 4-АЯК крысам интактным и со стероидным диабетом потенцирует действие экзогенного инсулина, повышает толерантность животных к углеводной нагрузке и снижает выраженность адреналинового гликогенолиза. Выраженность указанных эффектов соединения сопоставима с таковой гликлазида. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований 4-АЯК в качестве потенциального противодиабетического средства.

Литература

1. *Беленький М.А.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Ленинград: Госиздмедлит., 1963. 151 с.
2. *Государственная фармакопея СССР*, 11-е изд. М.: Медицина, 1987. 336 с.
3. *Долженко А.В., Година А.Т., Сыроятов Б.Я. и др.* Изучение гипогликемической активности некоторых замещенных амидов и гидразидов янтарной кислоты // Эксперимент. и клинич. фармакология. 2003. Т. 66, № 3. С. 36—38.
4. *Долженко А.В., Колотова Н.В., Котегов В.П. и др.* Парааминобензоилгидразид янтарной кислоты — противодиабетическое средство с иммуномодулирующими свойствами // Патент №2303443, зарегистрирован 27.07.2007.
5. *Зилов А.В., Шмидт О.М.* Патогенетическое лечение сахарного диабета 2 типа в дебюте // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14, № 6. С. 472—475.
6. *Моргуова Т.В., Давлетов Э.Г.* Влияние некоторых антигипертензивных препаратов на углеводный обмен интактных крыс и при аллоксановом диабете // Эксперимент. и клинич. фармакология. 1998. Т. 61, № 3. С. 46—49.
7. *Селятицкая В.Г., Кузьмина О.И., Одинцов С.В.* Динамика формирования инсулинорезистентности у экспериментальных животных при длительном введении глюкокортикоидных гормонов // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. 2002. Т. 133, № 4. С. 394—396.
8. *Цюхно З.И., Славнов В.Н., Панченко Н.И. и др.* Функциональные методы исследования в эндокринологии. Киев: Здоровье, 1981. 238 с.
9. *Шубина А.Т., Картов Ю.А.* Возможности предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11, № 19. С. 1097—1101.

Поступила в редакцию 08.04.2011 г.

Утверждена к печати 01.06.2011 г.

Сведения об авторах

В.П. Котегов — д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии ПГФА (г. Пермь).

Н.В. Колотова — канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии ПГФА (г. Пермь).

И.П. Булатов — аспирант кафедры фармакологии ПГФА (г. Пермь).

М.Ю. Блудова — аспирант кафедры фармакологии ПГФА (г. Пермь).

Г.Н. Пестов — аспирант кафедры фармакологии ПГФА (г. Пермь).

А.И. Андреев — аспирант кафедры фармакологии ПГФА (г. Пермь).

Для корреспонденции

Булатов И.П., тел. 8-922-240-9004; e-mail: AspirPharma@mail.ru