

1 – ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, 2

1 – State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Perm State Pharmaceutical Academy» of the Ministry of health of the Russian Federation, 2, Polevaya str., Perm, 614990, Russia

* адресат для переписки:
E-mail:
1912ponomarenko@mail.ru
Тел.: 8 (342) 233 55 01

ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГУАНИДИНИЕВОЙ СОЛИ 2-АМИНОФЕНИЛСУЛЬФОКИСЛОТЫ

Е.В. Пономаренко^{1*}

Резюме. Исследована противодиабетическая активность нового соединения – гуанидиниевой соли 2-аминофенилсульфокислоты. Обнаружен выраженный гипогликемический эффект данного соединения при введении интактным животным и животным с модельным аллоксановым диабетом, а также показано, что исследуемое соединение проявляет антиадренэргическое действие и потенцирует эффект экзогенного инсулина.

Ключевые слова: противодиабетическая активность, антиадренэргическое действие, гипогликемический эффект.

ANTIDIABETIC ACTIVITY OF GUANIDINIUM SALT 2-AMINOPHENYLACETATE

E.V. Ponomarenko^{1*}

Abstract. The purpose of the real research was studying of antidiabetic activity of new products of organic synthesis – guanidinium salt 2-aminophenylacetate. It was detected a pronounced hypoglycemic effect of the compounds when administered in intact animals and animals with alloxan diabetes model, and shows that the studied compound exhibits antiadrenergic effect and potentiates the effect of exogenous insulin.

Keywords: antidiabetic activity, antiadrenergic effect, hypoglycemic effect.

ВВЕДЕНИЕ

Ароматические сульфоны – это новый класс сахароснижающих соединений. Они обнаруживают выраженный гипогликемический эффект [1], улучшают реологические свойства крови, положительно влияют на жировой обмен при длительном применении [2].

В целях дальнейшего поиска потенциальных противодиабетических лекарственных средств была изучена противодиабетическая активность одного из соединений, относящихся к данному классу, – гуанидиниевой соли 2-аминофенилсульфокислоты.

В качестве препаратов сравнения при определении гипогликемической активности данного соединения у животных с модельным аллоксановым диабетом были использованы пероральные противодиабетические средства: из класса бигуанидов – метформин («Сиофор», «Берлин-Хеми»), из препаратов сульфонилмочевины – гликлазид («Диабетон», «Сервье») [3]. Гуанидиниевая соль 2-аминофенилсульфокислоты является структурным аналогом гуакарбена (гуанидиниевая соль 2,4-дихлор-5-карбоксибензолсульфокислоты). Данный лекарственный препарат доказал свою клиническую эффективность [4, 5] и в 2001 году был внесен в Госреестр лекарственных средств как препарат для лечения сахарного диабета. Поэтому при изучении противодиабетической активности гуанидиниевой соли

2-аминофенилсульфокислоты в качестве препарата сравнения также был использован гуакарбен.

Лекарственные препараты из класса бигуанидов, как известно, не снижают уровень сахара крови у здоровых людей, а производные сульфонилмочевины проявляют гипогликемический эффект и в данных условиях. Исходя из этого, изучено влияние однократного введения гуанидиниевой соли 2-аминофенилсульфокислоты на уровень гликемии как у животных с модельным аллоксановым диабетом, так и у интактных животных.

Одним из существенных компонентов фармакодинамики пероральных противодиабетических средств является их способность снижать постпрандиальную гипергликемию [6]. Это имеет большое значение в первую очередь для больных сахарным диабетом 2 типа. Рафинированные углеводы вызывают у таких больных гиперинсулинемию и истощение β -клеток островковой части поджелудочной железы [7]. В связи с этим было изучено влияние гуанидиниевой соли 2-аминофенилсульфокислоты на изменение гликемии после нагрузки глюкозой.

Одним из механизмов противодиабетического действия бигуанидов и препаратов сульфонилмочевины является усиление гипогликемического действия экзогенного инсулина. Применение дан-

ных лекарственных средств позволяет уменьшать суточную дозу инсулина и снижает опасность возникновения резистентности [8]. В связи с этим было изучено влияние гуанидиниевой соли 2-аминофенилсульфокислоты на гипогликемический эффект инсулина.

Известно, что катехоламины усиливают распад гликогена и вызывают гипергликемию, их уровень на фоне сахарного диабета возрастает. Один из механизмов действия данных гормонов связан с их влиянием на β-адренорецепторы. Проявлением этого у больных может быть известное клиницистам гипогликемическое действие β-адреноблокаторов [9]. В связи с этим было проведено исследование антиадренэргической активности гуанидиниевой соли 2-аминофенилсульфокислоты.

Целью данной работы было изучение противодиабетической активности нового соединения из класса ароматических сульфонов – гуанадиниевой соли 2-аминофенилсульфокислоты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все опыты проведены на белых нелинейных крысах обоего пола массой 190-240 г. Все животные поступили из питомника НПО «Биомед» (сертификат качества № 121-05). Гуанидиниевая соль 2-аминофенилсульфокислоты и препараты сравнения вводились животным с модельным аллоксановым диабетом в эквивалентных дозах, равных 0,1ДЛ₅₀, в виде суспензии на 1% крахмальной слизи однократно через рот натощак. В контрольных сериях эксперимента вводили крахмальную слизь в эквивалентном количестве. Для формирования модели аллоксанового диабета животным внутримышечно вводили аллоксангидрат Lachema по 170 мг/кг после суточного предварительного голодания. После формирования модели диабета животным вводили исследуемое соединение и препараты сравнения. Гипогликемическая активность гуанидиниевой соли 2-аминофенилсульфокислоты также изучалась у интактных крыс на фоне глюкозотолерантного теста, пробы с инсулином, а также после внутримышечного введения адреналина гидрохлорида.

Содержание глюкозы в крови животных определяли с помощью глюкозооксидазного метода. Раствор глюкозы вводили перорально однократно из расчета 2 г/кг, 0,1% раствор адреналина гидрохлорида вводили внутримышечно однократно в дозе 0,5 мг/кг, инсулин «Актрапид» вводили внутрибрюшинно однократно из расчета 0,5 ЕД/кг. При проведении глюкозотолерантного теста определяли гипергликемический коэффициент Бодуэна по формуле

$$\frac{B - A}{A}$$

где А – уровень глюкозы в крови натощак, а В – максимальная концентрация глюкозы в крови после нагрузки.

Статистическую обработку результатов проводили с вычислением среднего арифметического значения (M), средней арифметической ошибки (m), значений t и P.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было показано, что гуанидиниевая соль 2-аминофенилсульфокислоты при пероральном однократном введении животным с модельным аллоксановым диабетом проявила гипогликемический эффект, близкий гуакарбену, эффект других препаратов сравнения – метформина и гликлазида – по выраженности гипогликемического действия уступал эффекту изучаемого соединения (таблица 1).

Таблица 1.

Влияние гуанидиниевой соли 2-аминофенилсульфокислоты на уровень гликемии крыс с аллоксановым диабетом

Серия опытов	Уровень гликемии	
	исходный, ммоль/л	через 5 ч, %
Гуанидиниевая соль 2-аминофенилсульфокислоты	15,96±0,96	-71,2±1,6*
Контроль	16,10±1,42	-19,1±1,5
Метформин	13,66±1,27	-49,5±3,8*
Контроль	13,83±1,07	-16,9±3,3
Гликлазид	11,89±0,59	-40,5±3,6*
Контроль	11,87±0,73	-20,3±1,6
Гуакарбен	17,04±0,70	-65,30±3,0*
Контроль	16,99±0,80	-17,4±3,0

Примечание: * – достоверность отличий по сравнению с контролем при P≤0,5.

Гипогликемический эффект гуанидиниевой соли 2-аминофенилсульфокислоты сохраняется также при введении интактным животным, хотя у крыс с модельным аллоксановым диабетом сахароснижающее действие данного соединения превосходит гипогликемический эффект, наблюдаемый у интактных животных. Гипогликемическое действие гуанидиниевой соли 2-аминофенилсульфокислоты при введении интактным животным сопоставимо с действием гуакарбена, ее структурного аналога (таблица 2).

Введение раствора глюкозы животным контрольной группы вызывает быстрое повышение сахара крови: спустя час уровень глюкозы в крови животных увеличивается на 41,3%. При введении гуанидиниевой соли 2-аминофенилсульфокислоты наблюдается снижение гипергликемии, причем по выраженности действия в данном эксперименте изучаемое соединение превосходит препарат сравнения (таблица 3).

Таблица 2.

Влияние гуанидиниевой соли 2-аминофенилсульфокислоты на уровень гликемии интактных крыс

Серия опытов	Уровень гликемии, ммоль/л		Изменение гликемии, %
	0	5 ч	
Гуанидиниевая соль 2-аминофенилсульфокислоты	5,00±0,22	3,21±0,15	-35,8±2,0***
Гуакарбен	5,09±0,21	3,75±0,27	-26,3±1,3**
Контроль	4,81±0,18	4,38±0,21	-8,9±2,0

Примечание: ** – достоверность отличий по сравнению с контролем при P≤0,01; *** – при P≤0,001.

Внутримышечная инъекция инсулина крысам контрольной группы в дозе 0,5 ЕД/кг вызывает быстрое снижение уровня глюкозы в крови. Через 1 ч уровень глюкозы падает на 51%, через 2 ч – на 39,5% с постепенным восстановлением исходного уровня глюкозы к концу эксперимента. Гуанидиниевая соль 2-аминофенилсульфокислоты потенцирует эффект экзогенного инсулина, при этом ее эффект в данном эксперименте также превосходит препарат сравнения (таблица 4).

Исследование антиадренэргической активности гуанидиниевой соли 2-аминофенилсульфокислоты показало, что изучаемое соединение сильнее, чем гуакарбен, снижает гипергликемию, вызванную введением адреналина. При этом у контрольной группы животных внутримышечное введение адреналина вызывает быстрое нарастание гликемии: уровень глюкозы в крови увеличивается на 155,2% через 2 ч.

Таблица 3.

Влияние гуанидиниевой соли 2-аминофенилсульфокислоты на толерантность интактных крыс к нагрузке глюкозой

Серия опытов	Уровень гликемии, ммоль/л				Изменение гликемии, %			К.Б.
	0	0–30	1 ч	2 ч	0–30	1 ч	2 ч	
Гуанидиниевая соль 2-аминофенилсульфокислоты	4,37±0,19	4,19±0,17	4,46±0,20	4,48±0,21	-4,1±2,5**	+2,1±3,7*	+2,5±3,0***	5,9±1,0**
Гуакарбен	3,84±0,18	4,10±0,21	4,20±0,24	3,95±0,21	+6,8±2,5**	+9,4±1,3***	+2,9±2,7*	10,7±1,0***
Контроль	3,90±0,16	5,21±0,38	5,51±0,26	4,66±0,28	+33,6±5,7	41,3±5,7	19,5±6,8	44,8±5,3

Примечание: * – достоверность отличий по сравнению с контролем при P≤0,05; ** – при P≤0,01; *** – при P≤0,001.

Таблица 4.

Влияние гуанидиниевой соли 2-аминофенилсульфокислоты на гипогликемический эффект инсулина у интактных крыс

Серия опытов	Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л						
	Исх.	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч
Гуанидиниевая соль 2-аминофенилсульфокислоты	4,08±0,04	2,57±0,15	1,40±0,10	1,02±0,04	1,37±0,02	1,40±0,04	1,92±0,05
Гуакарбен	4,03±0,11	2,01±0,03	1,51±0,06	1,57±0,06	1,75±0,05	2,16±0,05	2,61±0,07
Контроль	4,10±0,06	2,55±0,15	2,01±0,04	2,48±0,12	3,32±0,18	3,98±0,17	4,39±0,20
Серия опытов	Изменение концентрации глюкозы в крови, %						
	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	
Гуанидиниевая соль 2-аминофенилсульфокислоты	-37,1±3,2	-65,7±2,1***	-75,0±0,9***	-66,4±0,4***	-65,7±0,8***	-52,9±1,0***	
Гуакарбен	-50,1±1,0**	-62,5±1,6***	-61,0±1,3***	-56,6±1,5***	-46,4±1,5***	35,2±2,1***	
Контроль	-37,8±3,6	-51,0±1,3	-39,5±2,9	-19,0±4,5	-2,9±4,8	+7,1±5,0	

Примечание: * – достоверность отличий по сравнению с контролем при P≤0,05; ** – при P≤0,01; *** – при P≤0,001.

Таблица 5.

Влияние гуанидиниевой соли 2-аминофенилсульфо-кислоты на гипергликемический эффект адреналина у интактных крыс

Серия опытов	Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л					
	исходная	30 мин	1 ч	1,5 ч	2 ч	3 ч
Гуанидиниевая соль 2-аминофенилсульфо-кислоты	4,13±0,11	4,42±0,13	4,80±0,14	5,10±0,13	5,47±0,13	5,79±0,16
Гуакарбен	4,21±0,14	5,28±0,20	6,17±0,16	6,81±0,13	6,79±0,15	6,15±0,13
Контроль	4,22±0,10	8,41±0,28	9,91±0,18	10,37±0,10	10,77±0,08	9,52±0,17
Серия опытов	Изменение концентрации глюкозы в крови, %					
	30 мин	1 ч	1,5 ч	2 ч	3 ч	К.Б.
Гуанидиниевая соль 2-аминофенилсульфо-кислоты	+7,0±1,7***	+16,2±2,0***	+23,5±2,0***	+32,4±2,6***	+40,2±2,7***	40,2±2,7***
Гуакарбен	+25,4±2,9***	+46,6±4,8***	+61,8±3,2***	+61,3±2,7***	+46,1±2,8***	62,9±2,9***
Контроль	+99,3±6,8	+134,8±6,3	145,7±5,6	155,2±6,3	125,6±6,0	155,2±6,3

Примечание: * – достоверность отличий по сравнению с контролем при P≤0,05;

** – при P≤0,01;

*** – при P≤0,001.

В данном эксперименте гуанидиниевая соль 2-аминофенилсульфо-кислоты уменьшает гипергликемический коэффициент Бодуэна по сравнению с контролем в 3,9 раза (таблица 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наши исследования показали, что новое соединение – гуанидиниевая соль 2-аминофенилсульфо-кислоты проявляет более выраженную гипогликемическую активность, чем метформин и гликлазид, при однократном введении животным с модельным аллоксановым диабетом в дозе, равной 0,1ДЛ₅₀. Гипогликемические эффекты данного соединения при пероральном введении интактным животным и животным с аллоксановым диабетом сопоставимы с таковыми эффектами гуакарбена, структурным аналогом которого является гуанидиниевая соль 2-аминофенилсульфо-кислоты. Вместе с тем гуанидиниевая соль 2-аминофенилсульфо-кислоты более эффективно сдерживает рост гликемии при введении глюкозы, исследуемое соединение проявляет более выраженный антиадренэргический эффект и значительно сильнее потенцирует гипогликемический эффект экзогенного инсулина, чем гуакарбен.

ЛИТЕРАТУРА

1. В.В. Василенко. Сахарный диабет. Место комбинированных сахароснижающих препаратов // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14. № 6. С. 468–469.
2. О.А. Салазникова. Влияние гипогликемических средств на гемостаз и реологию крови: автореф. дисс. ... к. мед. н. – Волгоград. 2001. 29 с.
3. E.A. Nyenwe, T.W. Jerkins, G.E. Umpierrez, A.E. Ki. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes // Metab. Clin. and Experim. 2011. V. 60. P. 1–23.
4. Г.П. Дудченко. Противодиабетическая активность производных бензимидазола: автореф. дисс. ... д. биол. н. – Волгоград. 2001. 35 с.
5. Патент № 2160097 РФ. Антиаллергическое и противовоспалительное средство / В.Л. Ковалева, М.Г. Плешаков, В.И. Снегоцкий, Н.И. Веселова, Л.Н. Сернов, З.И. Шрамова. 10.12.2000.
6. В.П. Котегов, М.Г. Плешаков, А.С. Закс и др. Биологическая активность и поиск химических соединений в ряду гуанидина. // Булл. ВНИЦБАВ. 1999. № 1. С. 21–35.
7. А.С. Аметов. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали // Пробл. эндокринол. 2002. Т. 48. № 3. С. 31–37.
8. В.В. Липсон, В.В. Полтораки, Н.И. Горбенко. Современные средства для лечения сахарного диабета типа 2: достижения и перспективы поиска. // Хим.-фарм. журнал. 1997. № 11. С. 5–8.
9. Г.Н. Алеева. Клеточные механизмы развития гипергликемии и ее фармакологическая коррекция при аллоксановом диабете (экспериментальное исследование): автореф. дисс. ... к.мед.н. – Казань. 2003. 20 с.