

УДК 615.1 + 616.379-008.64

ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЯ СУППОЗИТОРИЕВ С МЕТФОРМИНОМ

¹Макарова Л.М., ²Провоторова С.И., ¹Степанова Э.Ф., ¹Погорельий В.Е.

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт,
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, Пятигорск, e-mail: makarova.lm@mail.ru;
²ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет»,
Воронеж, e-mail: provotorova-svetlana@mail.ru

На модели аллоксанового диабета крыс показано, что разработанные суппозитории, содержащие метформин, оказывают выраженное гипогликемическое действие. Эффект суппозитория метформина в дозе 150 мг/кг сопоставим с действием препарата сравнения – таблеток метформина (150 мг/кг). Экспериментально установлено, что курсовое введение суппозитория метформина ограничивает выраженность лактат-ацидоза и накопление пирувата в крови, нарушение показателей антиоксидантного статуса (активность каталазы и супероксиддисмутазы, концентрацию продуктов перекисного окисления липидов – малонового диальдегида), а также показателей эндогенной интоксикации (мочевины и средних молекул) по сравнению с контрольной группой животных. Полученные результаты доклинических исследований суппозитория метформина свидетельствуют о перспективности применения данной лекарственной формы.

Ключевые слова: метформин, диабет, суппозитории, экспериментальная фармакология

STUDY OF HYPOGLYCEMIC ACTIONS OF SUPPOSITORY WITH METFORMIN

¹Makarova L.M., ²Provotorova S.I., ¹Stepanova E.F., ¹Pogoreliy V.E.

¹Pyatigorsk Medical-pharmaceutical Institute, branch of the SBEE HPE VolgSMU of Minzdrav of Russia,
Pyatigorsk, e-mail: makarova.lm@mail.ru;
²Voronezh State University, Voronezh, e-mail: provotorova-svetlana@mail.ru

On model of alloxan diabetes of rats it is shown that the developed suppository with metformin, have the expressed hypoglycemic effect. The effect by suppository with metformin in a dose of 150 mg/kg is comparable to action of standard medication – tablets with metformin (150 mg/kg). It is experimentally established that course introduction suppository with metformin limits expressiveness a lactacidemia and accumulation pyruvate in blood, violation of indicators of the antioxidant status (activity of a catalase and superoxide dismutase, concentration of products of lipid peroxygenation – malondialdehyde), and also indicators of endogenic toxicosis (carbamide and average molecules) in comparison with control group of animals. The received results of pre-clinical studie suppository with metformin indicate testifies to viability prospects of practice of this medicinal form.

Keywords: metformin, diabetes, suppository, experimental pharmacology

Метформин широко используется в терапии сахарного диабета 2 типа [6]. Однако нередко при его применении у больных наблюдаются осложнения лекарственной терапии [1]. Наиболее тяжело больные переносят такие желудочно-кишечные расстройства как «металлический» привкус во рту, диарея, кишечные колики, тошнота, рвота и метеоризм. Указанные побочные эффекты, у ряда больных являются основанием для отказа от метформина. Общеизвестно, что альтернативой таблетированным лекарственным формам являются суппозитории. Для суппозитория характерна не только более высокая биодоступность, но также отсутствие проблемы запаха, вкуса и глотания, а также местные воздействия на желудочно-кишечный тракт.

Цель исследования

Исследование гипогликемического действия разработанных суппозитория с метформин в сравнении с традиционной лекарственной формой данного лекарственного средства – таблетками Глюкофаж.

Материалы и методы исследования

Для исследования использовали здоровых половозрелых крыс-самцов линии Вистар ($m = 200-210$ г). В каждой группе находилось по 8 животных. Аллоксановый диабет моделировали общепринятым методом, путем однократного внутривенного введения аллоксангидрата в дозе 170 мг/кг голодавшим в течение суток крысам. Через 2 недели после моделирования диабета брали образцы крови и оценивали гликемию. Уровень глюкозы определяли с помощью тест-пластинок, глюкометром «Акку-Чек Актив». Кровь получали путем дистальной резекции хвоста. Для дальнейших обработок использовали только тех животных, у которых уровень гликемии составлял 8 ммоль/л. Методом случайной выборки формировали 3 группы лабораторных животных: 1 группа – животные контрольной группы, у которых моделировали патологический процесс, но лекарственное воздействие не осуществлялось; 2 группа – животные опытной группы, у которых моделировали патологию и вводили суппозитории метформина в дозе 150 мг/кг; 3 группа – животные опытной группы, у которых моделировали патологию и вводили объект – таблетки Глюкофаж (препарат сравнения) в дозе 150 мг/кг. В работе использовали суппозитории метформина, изготовленные методом выливания (0,5 г/суппозито-

рий) на основе – витепсол [5]. В качестве препарата сравнения использовали таблетки с метформином (Глюкофаж). Исследуемая доза метформина определена расчетным путем с учетом литературных данных об эффективных терапевтических дозах данного лекарственного средства и коэффициента пересчета дозы с человека на крысу [4]. Суппозитории, содержащие метформин, вводили предварительно голодавшим животным ректально, а таблетки метформина – с помощью зонда. Контрольная группа лечения не получала. Через 28 дней после инъекции аллоксана животных умерщвляли (под эфирным наркозом) и определяли следующие параметры: уровень глюкозы, лактата, пирувата, концентрацию ТБК-активных продуктов, активность каталазы и СОД, а также концентрацию мочевины и среднемолекулярных пептидов. Содержание глюкозы определяли глюкозооксидантным методом (реактив «ФОТОГЛЮКОЗА» ООО «Импакт»). Структурно-функциональные свойства мембран эритроцитов оценивали по изменению накопления в них концентрации МДА [3]. Содержание пировиноградной кислоты (ПВК) в крови производили модифицированным методом Умбрайта [3], концентрацию молочной кислоты в крови определяли по Балоховскому – Наточину [3]. Биоантиоксидантную защиту организма определяли по каталазной и супероксиддисмутазной активности [2]. Средние молекулы определяли спектрофотометрическим методом [3]. Концентрацию мочевины в крови оценивали с помощью стандартного набора фирмы «Агат» (Россия).

Статистическую обработку результатов проводили внутри серий по t-критерию Стьюдента (методом попарных сравнений), между сериями – по критерию инверсий Вилкоксона-Манна-Уитни [4]. В тексте и таблицах представлены средние арифметические значения со средней квадратичной ошибкой средней арифметической и значение вероятности, полученные в результате статистической обработки каждой серии опытов.

Результаты исследования и их обсуждение

Применение суппозиторий и таблеток метформина существенным образом ограничивало повышение концентрации глюкозы в относительно животных контрольной группы (табл. 1). Так, у животных, получавших суппозитории и таблетки, содержащих метформин концентрация глюкозы в крови составляла соответственно $7,7 \pm 0,3$ ммоль/л и $8,2 \pm 0,3$ ммоль/л. У животных без фармакологической коррекции концентрация глюкозы составила $11,7 \pm 0,3$ ммоль/л. Также установлено, что суппозитории и таблетки метформина ограничивают выраженность лактат-ацидоза и накопление пирувата, обусловленного аллоксановым диабетом. (табл. 2).

Таблица 1

Влияние на углеводный обмен на фоне экспериментального сахарного диабета (% относительно контроля)

Группы животных	Глюкоза		Молочная кислота		Пировиноградная кислота	
	ммоль/л	%	ммоль/л	%	ммоль/л	%
Контроль	$11,7 \pm 0,3^*$	100	$0,98 \pm 0,01$	100	$0,16 \pm 0,001$	100
Суппозитории метформина	$7,7 \pm 0,3^*$	65,8	$0,74 \pm 0,01^*$	75,6	$0,09 \pm 0,001^*$	56,3
Таблетки метформина	$8,2 \pm 0,3^*$	70,1	$0,79 \pm 0,01^*$	80,1	$0,11 \pm 0,001^*$	69,0

Примечание. Обозначены статистически значимые изменения ($P < 0,05$) по сравнению: * – с контрольной группой животных.

Таблица 2

Влияние на концентрацию ТБК-активных продуктов и на активность каталазы и СОД при экспериментальном сахарном диабете

Группы животных	Каталаза		ТБК эритроцитов		СОД	
	абс. знач., кат ед. акт.	%	абс. знач., ммоль/л	%	абс. знач., ед./мг белка	%
Контроль	$1214,8 \pm 20,1$	100,0	$250,9 \pm 17,5$	100,0	$0,37 \pm 0,01$	100,0
Суппозитории метформина	$1671,0 \pm 17,1^*$	137,6*	$199,8 \pm 12,2^*$	80,0*	$0,50 \pm 0,01^{*#}$	135,1*
Таблетки метформина	$1587,3 \pm 20,0^*$	130,7*	$209,3 \pm 14,1^*$	83,43*	$0,48 \pm 0,01^*$	129,7*

Примечание. Обозначены статистически значимые изменения ($P < 0,05$), по сравнению: * – с контрольной группой животных.

Объекты исследования существенным образом ограничивают процессы липопероксидации в мембранах эритроцитов и способствуют активизации ферментов антиоксидантной защиты (каталазы и СОД) от-

носительно животных без лечения (табл. 2). В опытах группах лабораторных животных выявлено характерное повышение активности ферментов антиоксидантной защиты каталазы и СОД. В отличие от животных

контрольной группы, где активность каталазы составила $1214,8 \pm 20,1$ кат. ед. акт, в группе животных, получавших суппозитории данных показатель составил $1671,0 \pm 17,19$ кат. ед. акт., а в группе животных, которым вводили таблетки $1587,3 \pm 20,0$ кат. ед. акт. Установлено также, что, в отличие от контрольной группы животных, где активность СОД составляла $0,35 \pm 0,01$ ед./мг белка, в группе животных, которым вводили суппозитории данных показатель составлял $0,50 \pm 0,01$ ед./мг белка, а в группе животных, где получали таблетки $0,45 \pm 0,01$ ед./мг белка.

Анализируя влияние объектов исследования на стабильность эритроцитарной мембраны при экспериментальном сахарном диабете установлено, что в контрольных опытах у животных с выраженной гипергликемией концентрация ТБК-активных

продуктов в мембранах эритроцитах составила $250,9 \pm 17,5$ мкмоль/л, а группах животных которым вводили ректальную и пероральные лекформы, содержащие метформин соответственно $199,8 \pm 12,2$ и $209,3 \pm 14,1$ мкмоль/л.

Сопоставляя влияние объектов исследования на концентрацию мочевины и молекул средней массы – показатели эндогенной интоксикации. Установлено, что суппозитории метформина также как и препарат сравнения (таблетки метформина) эффективно препятствуют увеличению концентрации в крови токсических продуктов – мочевины и среднемoleкулярных пептидов (табл. 3). В контрольной серии опытов концентрация мочевины составляла $0,30 \pm 0,02$ ммоль/л, а в опытах с суппозиториями и таблетками метформина соответственно $0,21 \pm 0,01$ и $0,25 \pm 0,01$ ммоль/л (табл. 3).

Таблица 3

Влияние на концентрацию средних молекул и мочевины

Группы животных	Мочевина Ммоль/л		Средние молекулы	
	Моль/л	%	ус.ед.	%
Контроль	$0,30 \pm 0,02$	100	$0,125 \pm 0,008$	100
Суппозитории метформина	$0,21 \pm 0,01^*$	70,0*	$0,084 \pm 0,007^*$	92,3*
Таблетки метформина	$0,25 \pm 0,01^*$	83,3*	$0,091 \pm 0,008^*$	72,8*

Примечание. Обозначены достоверные сдвиги ($p < 0.05$): * – по сравнению с контрольными животными.

Объекты исследования также ограничивали увеличение показателя «средние молекулы» с $0,125 \pm 0,08$ усл.ед. (в контроле) до $0,084 \pm 0,07$ усл.ед. и $0,091 \pm 0,008$ усл.ед. (табл. 3).

Заключение

На модели аллоксанового диабета крыс показано, что гипогликемическое действие курсового применения суппозиторий метформина (150 мг/кг) сопоставим с действием препарата сравнения – таблеток метформина (150 мг/кг). Также необходимо отметить, что объекты исследования ограничивают выраженность лактат-ацидоза, нарушения со стороны свободно-радикальных процессов и повышение концентрации мочевины среднемoleкулярных пептидов. Полученные результаты свидетельствуют, что суппозитории являются перспективной и рациональной лекарственной формой для метформина.

Список литературы

1. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. – М.: Медицина, 2005. – С. 45–67.
2. Бондарь Т.П. Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений / Т.П. Бондарь, Г.И. Козинец – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 87 с.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2000. – 398 с.
5. Провоторова С.И. Выбор основы для суппозиторий антидиабетического и ноотропного действия // С.И. Провоторова [и др.] // Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития: материалы I Международной научно-практической конференции: сб. науч. тр. – Краснодар, 2013. – С. 122–125.
6. Topcu S., Tok D., Caliskan M. Metformin therapy improves coronary microvascular function in patient with polycystic ovary syndrom and insulin resistance / S. Topcu., D. Tok., M. Caliskan M // Clin Endocrinol (Oxf). – 2006. – Vol. 65, № 1. – P. 75–80.