

УДК 616.379-008.64-085.252.349.7-092.9

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БЕНЗОФУРОКАИНА И ГЛИБЕНКЛАМИДА НА МОДЕЛИ ГЛЮКОЗО-ТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА

Бедросова К.А., Галенко-Ярошевский П.А., Попков В.Л., Уваров А.В.

*ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Краснодар, e-mail: kybfarma@rambler.ru*

В результате проведенных исследований показано, что при использовании глюкозо-толерантного теста в экспериментах на мышах отечественный препарат бензофуурокаин, обладающий поливалентной фармакодинамикой, включающей такие фармакотерапевтические свойства, как местноанестезирующее, противоритмическое, антиангинальное, противовоспалительное (без проявления ulcerогенного действия), антиоксидантное, антигипоксантное, сосудорасширяющее, ранозаживляющее и другие, подобно традиционному антидиабетическому лекарственному средству глибенкламиду, взятому в качестве референтного препарата, способен снижать уровень глюкозы в крови, однако степень гипогликемического действия бензофуурокаина и глибенкламида является различной и в большей мере выражена у последнего. Исходя из того, что у интактных животных бензофуурокаин не оказывает существенного влияния на уровень гликемии натощак, проявляя статистически значимую активность при глюкозо-толерантном тесте, выявленное действие скорее следует расценивать как нормогликемическое, нежели гипогликемическое.

Ключевые слова: бензофуурокаин, глибенкламид, глюкозо-толерантный тест

COMPARATIVE ACTIVITY OF BENZOFUROCAINE AND GLYBENKLAMIDE IN GLUCOSOTOLERANCE TEST

Bedrosova K.A., Galenko-Yaroshevskiy P.A., Popkov V.L., Uvarov A.V.

*ISBEI HPE «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Krasnodar, e-mail: kybfarma@rambler.ru*

The experiments have proved that during the glucose-tolerance test in experimental mice domestic benzofurocain which possess polyvalent pharmacodynamics (including such pharmacotherapeutical properties as local anesthetic, antiarrhythmic, antianginal, anti-inflammatory (without ulcerogenic side effect), antioxidant, antihypoxant, vasodilator, wound healing and others; can reduce the level of glucose in the blood like traditional antidiabetic remedy glibenklamid taken as the reference drug. However, the degree of hypoglycemic effect of benzofurocain and glibenklamid varies being more revealed in glibenklamid. Taking into account that in the intact animals benzofurocain has no significant impact on the level of glycemia on an empty stomach and is statistically active during the glucose-tolerance test, the effect proved should be regarded as normoglycemic rather than hypoglycemic.

Keywords: benzofurocain, glybenklamide, glucosotolerance test

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных в мире заболеваний эндокринной системы. К настоящему времени зарегистрировано более 230 млн человек, страдающих СД. Согласно прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. в мире число больных СД увеличится до 366 млн человек. Учитывая высокий уровень инвалидизации и смертности от СД (3-е место среди непосредственных причин смерти), проводится огромная работа по совершенствованию традиционных методов лечения и разработке новых лекарственных средств (ЛС) для лечения пациентов, страдающих этим грозным заболеванием [1, 6, 10, 11].

Известно, что ЛС, обладающие антиоксидантным и антигипоксическим действием, способны снижать инсулинорезистентность, значительно ослаблять различные нарушения в организме, в том числе связанные с СД [5, 7, 12].

Бензофуурокаин (этилового эфира 5-окси-6-диметиламинометил-2-метил-4-хлорбензофуран-3-карбоновой кислоты тартрат) – отечественный препарат, обладает поливалентной фармакодинамикой, включающей такие фармакотерапевтические свойства, как антиоксидантное, антигипоксическое, противовоспалительное, сосудорасширяющее; способен активировать нуклеиновый и энергетический обмен, стимулировать регенеративные процессы в кожных ранах (механического и ожогового генеза), десне (при хроническом генерализованном пародонтите), повышать выживаемость животных при остром панкреатите [2, 8, 9, 13].

Целью работы явилось выявление у бензофуурокаина прямого гипогликемического действия.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 55 нелинейных белых мышках-самцах массой 20–26 г.

Для выявления у бензофуурокаина гипогликемических свойств использовали модель глюкозотолерантного теста (ГТТ), описанную А.В. Бузлама и соавт. [4].

Предварительно контрольных и подопытных животных подвергали 12-часовой пищевой депривации, которая сохранялась и в течение 2-часового эксперимента, при этом свободный доступ к воде сохранялся.

Бензофуурокаин инъецировали в виде 1% водного раствора однократно внутривенно в дозах 5 и 10 мг/кг. В качестве референтного препарата использовали глибенкламид в дозе 0,36 мг/кг (соответствует максимальной суточной дозе для человека, составляющей 25 мг), который вводили в виде 0,01% суспензии однократно внутривенно при помощи зонда, представляющего собой иглу с напаянной оливой. Оба препарата использовали за 60 мин до воспроизведения ГТТ: 40% водный раствор глюкозы вводили однократно подкожно в дозе 3 г/кг. Измерение концентрации глюкозы в крови (мМ/л), забор которой осуществляли из хвостовой вены, проводили глюкозооксидазным методом: у подопытных животных 5-кратно до введения глибенкламида и бензофуурокаина (исходно), после введения этих препаратов до инъецирования глюкозы (точка отсчета, принимаемая за 0 мин), через 30, 60 и 120 мин после глюкозы. В контроле измерения концентрации глюкозы проводили 4-кратно – натощак, до введения глюкозы (исходно – 0 мин) и спустя 30, 60 и 120 мин после глюкозы.

Вычисляли коэффициент (К) А.А. Покровского [4] – отношение разности максимального и исходного уровней глюкозы в крови к исходному, выраженное в %, по формуле

$$K = \frac{B - A}{A} \cdot 100,$$

где А – исходный уровень глюкозы, определяемой натощак; В – максимальный уровень глюкозы.

Результаты опытов обрабатывали статистически с вычислением средней арифметической, стандартного отклонения и достоверности различий (*t*) по критерию Стьюдента [3].

Результаты исследования и их обсуждение

У животных контрольной группы концентрация глюкозы в крови натощак составляла $4,37 \pm 0,32$ мМ/л. При ГТТ наибольший уровень гликемии наблюдался через 30 мин после введения глюкозы и был равен $11,98 \pm 0,71$ мМ/л, что статистически значимо, в 2,7 раза (или на 173,9%), выше исходного уровня. Спустя 60 мин концентрация глюкозы в крови снижалась до $9,49 \pm 0,63$ мМ/л, что достоверно в 1,3 раза (или на 20,8%) ниже по отношению к предыдущему измерению концентрации глюкозы и в 2,2 раза (или на 117,2%) выше исходного уровня. Через 120 мин концентрация глюкозы в крови составляла $5,97 \pm 0,47$ мМ/л и по сравнению с таковой исходного уровня была достоверно в 1,4 раза (или на 36,6%) повышенной. Коэффициент А.А. Покровского оказался равным 174,1, что указывает на нарушение толерантности к глюкозе (таблица).

При использовании глибенкламида (0,36 мг/кг) спустя 60 мин после его введения отмечалось статистически значимое в 1,3 раза (или на 24,6%) снижение гликемии натощак (до $4,45 \pm 0,48$ мМ/л) по сравнению с исходными значениями ($5,90 \pm 0,49$ мМ/л). В условиях ГТТ спустя 30 мин после введения глюкозы уровень гликемии достоверно в 1,5 раза (или на 46,3%) был выше исходного ($8,63 \pm 0,62$ мМ/л против $5,90 \pm 0,49$ мМ/л), что в 1,4 раза (или на 26,3%) ниже по сравнению с абсолютным значением соответствующего показателя в контроле ($8, \pm 0,62$ мМ/л против $11,98 \pm 0,71$ мМ/л) или на 147,6% по сравнению с относительным (по отношению к исходному) значением. Через 60 и 120 мин на фоне действия глибенкламида при сравнении с контрольными данными по абсолютным значениям ($6,25 \pm 0,42$ и $3,87 \pm 0,19$ мМ/л против $9,49 \pm 0,63$ и $5,97 \pm 0,47$ мМ/л) гликемия явилась достоверно в 1,5 и 1,5 раза (или на 34,1 и 35,2%) меньшей. Коэффициент А.А. Покровского оказался равным 46,3, что свидетельствует об устранении глибенкламидом толерантности к глюкозе.

Бензофуурокаин в дозах 5 и 10 мг/кг через 60 мин после инъецирования незначительно снижал (на 18,8 и 15,1% соответственно) гликемию натощак. При ГТТ через 30 мин после введения глюкозы уровень гликемии статистически достоверно в 1,4 и 1,5 раза (или на 43,5 и 52,9%) соответственно выше исходного ($8,64 \pm 0,69$ и $7,92 \pm 0,39$ мМ/л против $6,02 \pm 0,47$ и $5,18 \pm 0,31$ мМ/л), что явилось в 1,4 и 1,5 раза (или на 27,9 и 33,9%) более низким по сравнению с абсолютным значением соответствующего показателя в контроле ($8,64 \pm 0,69$ и $7,92 \pm 0,39$ мМ/л против $11,98 \pm 0,71$ мМ/л) или на 146,0 и 140,0% по сравнению с относительным (по отношению к исходному) значением. Спустя 60 мин на фоне действия бензофуурокаина в избранных дозах при сравнении с контролем по абсолютным значениям ($7,50 \pm 0,70$ и $6,50 \pm 0,34$ мМ/л против $9,49 \pm 0,63$ мМ/л) гликемия явилась достоверно, в 1,3 и 1,5 раза (или на 21,0 и 31,5%), меньшей, а через 120 мин – практически не отличалась от контрольной. Коэффициенты А.А. Покровского при использовании бензофуурокаина в дозах 5 и 10 мг/кг соответственно равны 43,5 и 52,9, что свидетельствует о снижении этим препаратом толерантности к глюкозе.

Таким образом, бензофуурокаин, как и глибенкламид, способен снижать концентрацию глюкозы в крови, однако степень их гипогликемического действия является различной и в большей мере выражена для глибенкламида.

Сравнительная гипогликемическая активность бензофуракаина (5 и 10 мг/кг внутривнутрибрюшинно) и глибенкламида (0,36 мг/кг внутривнутрижелудочно) при ГТТ в опытах на мышах

Показатель	Количество животных	Концентрация глюкозы в крови, мМ/л, через n мин				
		исходно	0	30	60	120
Контроль	10	–	4,37 ± 0,32 (3,64–5,10)	11,98 ± 0,71 (10,36–13,60) *p < 0,001	9,49 ± 0,63 (8,07–10,91) *p < 0,001	5,97 ± 0,47 (4,92–7,02) *p < 0,01
Разница с исх., %		–	–	+173,9	+117,2	+36,6
Коэффициент А.А. Покровского		–	–	174,1	–	–
Глибенкламид, 0,36 мг/кг	15	5,90 ± 0,49 (4,84–6,96)	4,45 ± 0,48 (3,43–5,47) *p < 0,05	8,63 ± 0,62 (7,29–9,97) *p < 0,002 †p < 0,002	6,25 ± 0,42 (5,34–7,16) *p > 0,05 †p < 0,001	3,87 ± 0,19 (3,46–4,28) *p < 0,001 †p < 0,001
Разница с исх., %		–	–24,6	+46,3	+5,9	–34,4
Разница с контр., %		–	–	–26,3	–34,1	–35,2
Коэффициент А.А. Покровского				46,3		
Бензофуракаин, 5 мг/кг	15	6,02 ± 0,47 (5,01–7,03)	4,89 ± 0,35 (4,15–5,63) *p > 0,05	8,64 ± 0,69 (7,15–10,13) *p < 0,01 †p < 0,01	7,50 ± 0,70 (6,16–8,84) *p > 0,05 †p < 0,05	6,77 ± 0,53 (5,63–7,91) *p > 0,05 †p > 0,05
Разница с исх., %		–	–18,8	+43,5	+24,6	+12,5
Разница с контр., %		–	–	–27,9	–21,0	+13,4
Коэффициент А.А. Покровского				43,5		
Бензофуракаин, 10 мг/кг	15	5,18 ± 0,31 (4,52–5,84)	4,40 ± 0,25 (3,85–4,95) *p > 0,05	7,92 ± 0,39 (7,09–8,75) *p < 0,001 †p < 0,001	6,50 ± 0,34 (5,77–7,23) *p < 0,01 †p < 0,001	5,62 ± 0,32 (4,94, 6,30) *p > 0,05 †p > 0,05
Разница с исх., %		–	–15,1	+52,9	+25,5	+8,5
Разница с контр., %		–	–	–33,9	–31,5	–5,9
Коэффициент А.А. Покровского				52,9		

Примечания: 1. Коэффициент А.А. Покровского в норме ≈ 50% (максимальный – 75%), выше 80%, как правило, свидетельствует о нарушении углеводного обмена [4]. 2. В скобках – доверительные границы при p = 0,05.

2. * + Сравнение показателей подопытных групп животных с исходными значениями по группе и контролем соответственно.

Исходя из того, что у интактных животных бензофуракаин не оказывает существенного влияния на уровень гликемии натощак, проявляя статистически значимую активность при ГТТ, выявленное действие скорее следует расценивать как нормогликемическое, нежели гипогликемическое.

Список литературы

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 704 с.
2. Бедросова К.А., Попков В.Л., Фаустов Л.А., Сычева Н.Л., Степанюк Г.И., Галенко-Ярошевский П.А. Бензофуракаин в терапии хронического генерализованного пародонтита / под ред. В.К. Леонтьева, П.А. Галенко-Ярошевского. – Краснодар: Просвещение-Юг, 2013. – 141 с.

3. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л., 1963. – 152 с.
4. Бузлама А.В., Николаевский А.В., Чернов Ю.Н., Сливкин А.И. Экспериментальная фармакология – принципы, модели, анализ. – Воронежский государственный университет. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета, 2013. – 363 с.
5. Галенко-Ярошевский П.А., Гукасов В.М., Гацуря В.В. Проблема коррекции окислительного гомеостаза в современной терапии заболеваний сердца и сосудов // Инноватика и экспертиза: научные труды Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт – Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы» (ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ). – М.: ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, 2014. – Вып. 1 (12). – С. 81–106.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. – М.: МИА, 2011. – 480 с.
7. Зеленская А.В., Галенко-Ярошевский П.А. Реамберин и рексод. Фармакотерапевтическая коррекция редуцированного кровообращения в коже при сахарном диабете. – Краснодар: Просвещение-Юг, 2013. – 202 с.
8. Костюк Г.Я. Фармакотерапия острого экспериментального панкреатита // Фармакология и токсикология. – Киев, 1986. – Вып. 21. – С. 62–64.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО Изд-во «Новая Волна», 2005. – С. 662.
10. Мелешкевич Т.А., Лучина Е.И., Лукашова М.Е. Двойной эффект актовегина в лечении поздних осложнений диабета // РМЖ. – 2011. – Т. 9, № 13. – С. 588–600.
11. Спасов А.А., Петров В.И., Чепляева Н.И., Ленская К.В. Фундаментальные основы поиска лекарственных средств для терапии сахарного диабета 2-го типа // Вестник РАМН. Актуальные вопросы эндокринологии. – 2013, № 2. – С. 43–49.
12. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А. Возможности мексикора при его использовании в составе комбинированной терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа // Клиническая медицина. – 2013, № 5. – С. 59–64.
13. Фомина Л.В., Бондарчук А.О. Спектр действия бензофуорокаина и перспективы его расширения // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 18–24.
3. Belenkiy M.L. Elementy kolichestvennoy otsenki farmakologicheskogo effekta [Quantifying elements of pharmacological effect]. L., 1963. 152 p.
4. Buzlama A.V., Nikolaevskiy A.V., Chernov Yu. N., Sliykin A.I. Eksperimentalnaya farmakologiya – printsipy, modeli, analiz [Experimental pharmacology – principles, models, analysis]. Voronezhskiy gosudarstvennyy universitet. Voronezh: Izdatelsko-poligraficheskiy tsentr Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta, 2013. 363 p.
5. Galenko-Yaroshevskiy P.A., Gukasov V.M., Gatsura V.V., Innovatika i ekspertiza. Nauchnye trudy Federalnogo gosudarstvennogo byudzhelnogo nauchnogo uchrezhdeniya «Nauchno-issledovatel'skiy institut – Respublikanskiy issledovatel'skiy nauchno-konsultatsionnyy tsentr ekspertizy» (FGBNU NII RINKTSE) [Innovation and expertise. Scientific papers of federal state budgetary scientific institution «Scientific – researching institute – Republican research scientific-consulting centre for expertise» (FGBNU NII RINKTSE)]. M.: FGBNU NII RINKTSE, 2014. Vyp. 1(12), pp. 81–106.
6. Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharnyy diabet: ostrye i khronicheskie oslozhneniya [Diabetes mellitus: acute and chronic complications]. M.: MIA, 2011. 480 p.
7. Zelenskaya A.V., Galenko-Yaroshevskiy P.A. Reamberin i reksod. Farmakoterapevticheskaya korrektsiya reduitsirovannogo krovoobrascheniya v kozhe pri sakharnom diabete [Reamberin and reksode, Pharmacological correction of reduced blood flow in the skin in diabetes mellitus]. Krasnodar: Prosveshchenie-Yug, 2013. 202 p.
8. Kostyuk G.Ya. Farmakologiya i toksikologiya [Pharmacology and toxicology]. Kiev, 1986. Vyp. 21, pp. 62–64.
9. Mashkovskiy M.D. Lekarstvennyye sredstva. 15-e izdanie, pererabotannoe, ispravlennoe i dopolnennoe [Drugs. 15-th edition, revised, corrected and supplemented]. M.: OOO «Izdatelstvo Novaya Volna», 2005. 662 p.
10. Meleshkevich T.A., Luchina E.I., Lukashova M.E. RMZh. 2011. Vol. 9, no. 13, pp. 588–600.
11. Spasov A.A., Petrov V.I., Cheplyaeva N.I., Lenskaya K.V. Vestnik RAMN. Aktualnye voprosy endokrinologii [Herald of RAMS. Actual issue of endocrinology]. 2013, no. 2, pp. 43–49.
12. Statsenko M.E., Turkina S.V., Kosivtsova M.A. Klinicheskaya meditsina [Clinical medicine]. 2013, no. 5, pp. 59–64.
13. Fomina L.V., Bondarchuk A.O. Zhurnal anatomii i gistopatologii [Journal of anatomy and histopathology]. 2013. Vol. 2, no. 1, pp. 18–24.

References

1. Ametov A.S. Sakharnyy diabet 2 tipa. Problemy i resheniya [Diabetes mellitus 2 type. Problems and their solving]. M.: GEOTAR-Media, 2011. 704 p.
2. Bedrova K.A., Popkov V.L., Faustov L.A., Sysheva N.L., Stepanyuk G.I., Galenko-Yaroshevskiy P.A. Benzofurokain v terapii khronicheskogo generalizovannogo parodontita [Benzofurocainum in the treatment of chronic generalized parodontitis]. Pod red. V.K. Leonteva, P.A. Galenko-Yaroshevskogo. Krasnodar: Prosveshchenie-Yug, 2013. 141 p.

Рецензенты:

- Тюренков И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации, ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград;
- Спасов А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии, ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград.