

ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИЙ МАЛОБЕНА С СИНТЕТИЧЕСКИМИ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА СТРЕПТОЗОЦИНОВОЙ МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Н.А. Анисимова, А.О. Ежова*

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

Представлены результаты исследования по изучению гипогликемизирующей активности фармацевтической субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия (малобен) в комбинациях с метформин, противодиабетическим препаратом класса бигуанидов, и эмпаглифлозином, ингибитором натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT 2) в почках, на фоне стрептозоциновой модели сахарного диабета в сочетании с высокожировой диетой на самцах лабораторных аутбредных крыс. Использование высокожировой диеты позволяет моделировать состояние преддиабета и повысить эффективность от введения стрептозоцина, после инъекции которого наблюдается увеличение уровня глюкозы в крови и моче животных и диуреза, что свидетельствует о развитии патологии, приближенной к реальному сахарному диабету 2-го типа. В рамках исследования анализировалась динамика изменения глюкозы в крови и моче, суточного диуреза, массы тела животных.

Ключевые слова: малобен, стрептозоцин, доклинические испытания, метформин, эмпаглифлозин, высокожировая диета

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26.07.2021 г. при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Анисимова Н.А., Ежова А.О. Изучение гипогликемизирующей активности комбинаций малобена с синтетическими противодиабетическими препаратами на стрептозоциновой модели сахарного диабета. *Биомедицина*. 2024;20(3E):151–155. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-151-155>

Поступила 15.04.2024

Принята после доработки 05.08.2024

Опубликована 01.11.2024

STUDYING THE HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF COMBINATIONS OF MALOBEN WITH SYNTHETIC ANTIDIABETIC DRUGS ON A STREPTOZOICIN MODEL OF DIABETES MELLITUS

Natalya A. Anisimova, Alexandra O. Ezhova*

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova Str., 14, lit. A

In this paper, we study the hypoglycemic activity of the 4,4'-(propanediamido)dibenzoate sodium (maloben) pharmaceutical substance in combination with metformin, an antidiabetic drug of the biguanide class, and empagliflozin, an inhibitor of sodium-dependent glucose transporter type 2 (SGLT2) in the kidneys, in the setting of a streptozocin model of diabetes mellitus in combination with a high-fat diet in laboratory outbred male rats. The use of a high-fat diet makes it possible to simulate the state of prediabetes and increase the effectiveness of streptozocin administration. Streptozocin increases the level of glucose in the blood and urine of animals, as well as that of diuresis, which indicates the development of a pathology similar to actual type 2 diabetes mellitus. As part of the study, the dynamics of changes in glucose in the blood and urine, daily diuresis, and body weight of animals were analyzed.

Keywords: maloben, streptozocin, preclinical trials, metformin, empagliflozin, high-fat diet

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the study was carried out using the equipment of the Shared Use Center “Analytical Center of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia” within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021, with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

For citation: Anisimova N.A., Ezhova A.O. Studying the Hypoglycemic Activity of Combinations of Maloben with Synthetic Antidiabetic Drugs on a Streptozocin Model of Diabetes Mellitus. *Journal Biomed.* 2024;20(3E):151–155. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-151-155>

Submitted 15.04.2024

Revised 05.08.2024

Published 01.11.2024

Введение

4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия (малобен) является перспективным соединением с выявленным ранее положительным влиянием на углеводный и жировой обмен. В ходе исследования была проведена оценка эффективности исследуемой фармацевтической субстанции в комбинациях с метформином либо эмпаглифлозином на грызунах на стрептозоциновой модели сахарного диабета (СД) в сочетании с высокожировой диетой (ВЖД). Именно комбинация ВЖД с дополнительным введением стрептозотоцина (СТЗ) способна наиболее близко воспроизвести основные особенности метаболизма людей, страдающих ожирением и СД 2-го типа [1].

Материалы и методы

Исследования проводились на 30 самцах аутбредных крыс массой 200–320 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животные были поделены на три равные группы. В помещении для содер-

жания животных поддерживалась температура 20–23°C и относительная влажность воздуха 30–70%. Животные были размещены по 5 особей в систему содержания Bioscare производства «EHRET» (Германия) в условиях 12/12-часового свето-темнового режима. Условия для содержания животных соответствовали нормам, установленным ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Исследования были одобрены биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986), Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. ВЖД длилась 16 недель: животные получали корм, содержащий 73% стандартного корма, 25% рафинированного пищевого кокосового масла и 2% холе-

стерина, а также питьевую воду *ad libitum*. До и после диеты у всех животных измерялись масса тела (г), а также показатели уровня глюкозы в крови и моче (ммоль/л), объём суточного диуреза (мл). Введение свежеприготовленного р-р СТЗ осуществлялось внутривенно в дозе 35 мг/кг. Для снижения смертности в течение 48 ч животные получали вместо питьевой воды 5%-ный р-р глюкозы. После введения СТЗ первой группе животных вводили комбинацию малобена (60 мг/кг) с метформином (150 мг/кг), второй группе — малобен (60 мг/кг) с эмпагlifозином (0,5 мг/кг). Исследуемые вещества вводили в половинных дозах от терапевтических. Животные третьей группы являлись контрольными, им вводили равный объём воды очищенной. Введение комбинаций исследуемых веществ осуществлялось перорально ежедневно на протяжении месяца. Каждую неделю измеряли показатели глюкозы в крови, моче, объём суточного диуреза и массу тела животных.

Статистическую обработку данных проводили в электронном виде при помощи программного обеспечения Microsoft

Excel 2016 («Microsoft Corp.», США). Достоверность различий опытных групп по отношению к контролю оценивали методом однофакторного и двухфакторного дисперсионного анализа по критерию p . Достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследований

Через 24 ч с момента введения СТЗ отмечалось выраженное увеличение уровня глюкозы в крови во всех трёх группах: в группе с метформином уровень глюкозы увеличился на 256,1%, в группе с эмпагlifозином — на 278,4%, а в контрольной группе — на 278,0% относительно исходного. Через 72 ч после введения СТЗ и далее на протяжении всего эксперимента концентрация глюкозы в крови стала постепенно снижаться. На протяжении первых двух недель лечения более выраженный гипогликемизирующий эффект оказывала комбинация малобена с метформином: уровень глюкозы при этом был выше на 29,3% ($p < 0,05$) относительно исходного через 1 неделю и на 17,1% — через 2 недели ($p < 0,05$) (в контроле — на 82,9 и 70,7%

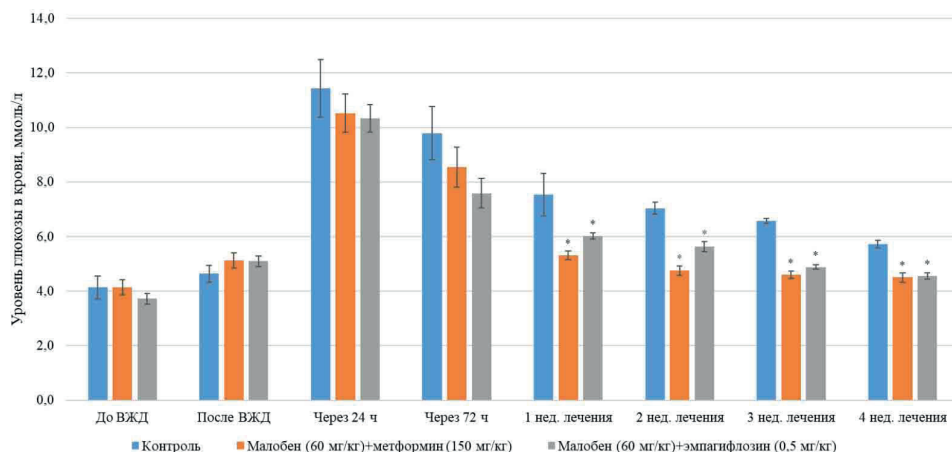


Рис. 1. Изменение уровня глюкозы в крови экспериментальных животных на фоне высокожировой диеты и стрептозоциновой модели диабета. * — различия достоверны ($p < 0,05$).

Fig. 1. Changes in blood glucose levels in experimental animals against the background of a high-fat diet and streptozocin model of diabetes. * — differences are significant ($p < 0.05$).

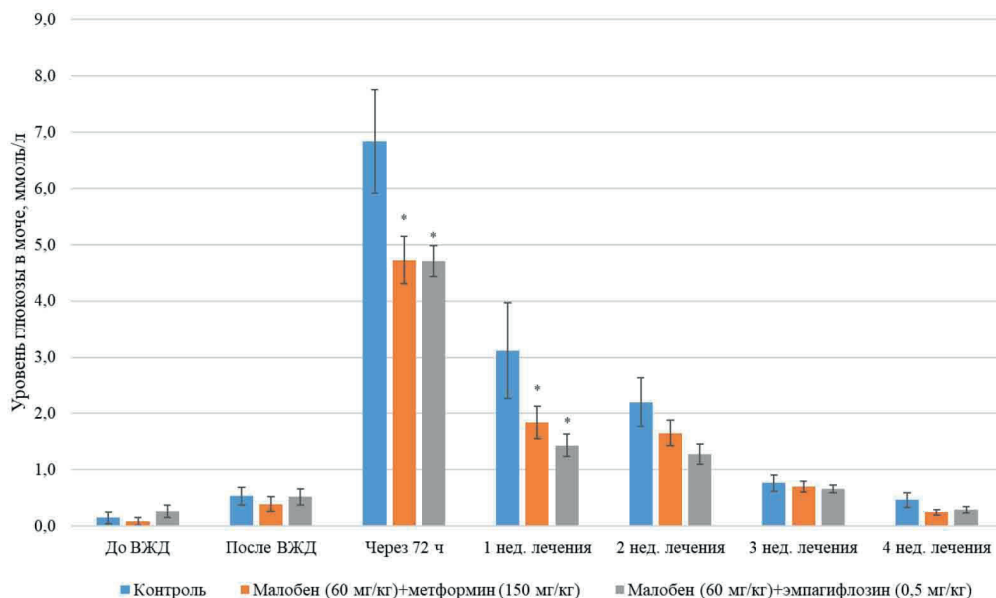


Рис. 2. Изменение уровня глюкозы в моче экспериментальных животных на фоне высокожировой диеты и стрептозоциновой модели диабета. * — различия достоверны ($p<0,05$).

Fig. 2. Changes in urine glucose levels in experimental animals against the background of a high-fat diet and streptozocin model of diabetes. * – differences are significant ($p<0.05$).

соответственно). В течение следующих двух недель обе комбинации давали очень близкий эффект, и к окончанию эксперимента в группе с метформином концентрация глюкозы в крови была выше исходной на 9,8% ($p<0,05$), а в группе с эмпаглифлозином — на 14,3% ($p<0,05$); в контрольной группе этот показатель был на 39,0% выше исходного (рис. 1).

При исследовании динамики глюкозы в моче достоверными оказались результаты через 72 ч после введения СТЗ и через 1 неделю введения комбинаций (рис. 2). В первом случае уровень глюкозы в моче был ниже, чем в контроле на 29,4% ($p<0,05$) в группе с метформином и на 24,3% ($p<0,05$) — в группе с эмпаглифлозином.

В процессе эксперимента наблюдалось выраженное влияние исследуемых веществ на объем суточного диуреза: через 72 ч после введения СТЗ объем диуреза увеличился на 202,6 и 138,1% от исходного в группах с метформином и эмпаглифлозином

соответственно (в контроле — на 254,3%), а через 1 мес. — на 31,6 и 30,9% в этих же группах соответственно (в контроле — на 71,7%).

Изменений в массе тела животных в течение эксперимента не наблюдалось.

Выводы

Проведённое исследование показало, что в условиях стрептозоцинового диабета на фоне ВЖД комбинации малобена с метформином и малобена с эмпаглифлозином, используемые в дозах, равных половинным от терапевтических, оказывали выраженный лечебный эффект. Изучаемые комбинации достоверно снижали уровень глюкозы в крови, в моче и объем диуреза по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты могут являться основанием для сравнения этих комбинаций с комбинированными лекарственными препаратами, применяемыми в медицинской практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Спасенкова О.М., Ли А.О., Кириллова Н.В., Нечаева Е.А. Влияние экспериментального вещества малобена на показатели углеводного обмена при экспериментальном сахарном диабете. *Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сб. науч. трудов 3-й Межд. конф., посвящённой 110-летию доктора биологических наук, профессора А.П. Бресткина*. СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022. [Spasenkova O.M., Li A.O., Kirillova N.V., Nechaeva E.A. Vliyanie eksperimental'nogo veshchestva malobena na pokazateli uglevodnogo obmena pri eksperimental'nom sakharnom diabete [Influence of the experimental substance maloben on the indicators of carbohydrate metabolism in experimental diabetes mellitus]. *Sovremennye dostizheniya khimiko-biologicheskikh nauk v profilakticheskoy i klinicheskoy meditsine: sb. nauch. trudov 3-y Mezhd. konf., posvyashchennoy 110-letiyu doktora biologicheskikh nauk, professora A.P. Brestkina* [Modern Achievements of Chemical and Biological Sciences in Preventive and Clinical Medicine: Collection of Scientific Papers of the 3rd International Conference, dedicated to the 110th anniversary of Doctor of Biological Sciences, Professor A.P. Brestkin]. Saint Petersburg: FGBOU VO SZGMU im. I.I. Mechnikova Minzdrava Rossii Publ., 2022. (In Russian)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Анисимова Наталья Аскольдовна, к.б.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: natalia.anisimova@pharminnotech.com

Natalya A. Anisimova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: natalia.anisimova@pharminnotech.com

Ежова Александра Олеговна*, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: alexandra.ejova@spcpcu.ru

Alexandra O. Ezhova*, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: alexandra.ejova@spcpcu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author