



<sup>1</sup>Т.В. Соколюк, <sup>2</sup>Н.І. Горбенко, <sup>1</sup>С.І. Мерзлікін, <sup>1</sup>Д.Г. Подгайний

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ДІАКАМФУ НА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА ЕКГ ЗА УМОВ ДИТИЗОНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У КРОЛІВ

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків,

<sup>2</sup>Інститут проблем ендокринної патології ім. Данилевського, м. Харків

**Ключові слова:** діакамп, метформін, цукровий діабет, ліпідний обмін, тригліцериди, холестерин.

**Ключевые слова:** диакамф, метформин, сахарный диабет, липидный обмен, триглицериды, холестерин.

**Key words:** diacamph, metformin, diabetes mellitus, lipid exchange, triglycerids, cholesterolin.

Досліджено вплив діакамфу на показники ліпідного обміну та ЕКГ у кролів із індукованим дитизоном цукровим діабетом. Встановлено позитивну дію діакамфу стосовно зниження рівнів тригліцеридів, вільних жирних кислот та загального холестерину, а також нормалізації артеріального тиску та деяких показників ЕКГ у діабетичних тварин.

Исследовано влияние диакамфа на показатели липидного обмена и ЭКГ у кролей с индуцированным дитизоном сахарным диабетом. Установлено позитивное влияние диакамфа относительно снижения уровней триглицеридов, свободных жирных кислот и общего холестерина, а также нормализации артериального давления и некоторых показателей ЭКГ у диабетических животных.

Influence of diacamph on the indexes of lipid exchange and EKG at rabbits with induct by dition diabetes mellitus is explored. Positive action of diacamph in relation to the decline of levels of triglycerids, free fat acids and general cholesterol, and also normalization of arterial pressure and some indexes of EKG at diabetic animals is set.

Основною метою фармакотерапії цукрового діабету (ЦД) є збільшення тривалості та збереження якості життя пацієнтів. Ранній прояв та швидке прогресування атерогенних процесів за умов ЦД 2 типу тісно пов'язане з досить високою частотою інфаркту міокарда, а також захворювань периферичних судин та інсульту [12, 13].

У зв'язку із вищенаведеним, лікування хворих на ЦД 2 типу одночасно повинно бути спрямоване як на досягнення компенсації порушень вуглеводного обміну, так і на ефективний захист серцево-судинної системи.

Фармацевтичний ринок України сьогодні відчуває гострий дефіцит у низькотоксичних антидіабетичних засобах із зазначеними фармакологічними властивостями.

У Національному фармацевтичному університеті розроблено оригінальний антидіабетичний засіб Діакамп, який проявляє цукрознижуючу та антиоксидантну дію у сполученні з низькою токсичністю [2, 5-7]. Разом з тим, ще не всі фармакологічні властивості діакамфу достатньо вивчені.

**МЕТОЮ РОБОТИ** було дослідження впливу діакамфу на деякі показники ліпідного обміну та електрокардіограми (ЕКГ) у кролів за умов дитизонового ЦД.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліди виконано на самцях кролях породи «Шиншила» з дитизоновим діабетом, який індукували внутрішньочеревинним уведенням експериментальним тваринам дитизону в дозі 35 мг/кг маси тіла [14].

Діакамп вводили діабетичним кролям перорально щоденно в дозі 25 мг/кг маси тіла протягом 2-х місяців. Як препарат порівняння використовували метформін у дозі 50 мг/кг маси тіла, уведення якого проводили за аналогічною схемою.

Для визначення впливу діакамфу та метформіну на стан ліпідного обміну у кролів із дитизоновим діабетом оцінювали концентрацію неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) [9], тригліцеридів [10] та загального холестерину [4] в сироватці крові.

Дослідження кров'яного тиску здійснювали за методом Гранта та Ротшильда [3].

Для вивчення функціонального стану серцево-судинної системи використовували метод електрокардіографії. При аналізі ЕКГ у другому стандартному відведенні враховували такі показники: амплітуда зубців R, P і T, частота серцевих скорочень (ЧСС), тривалість інтервалів R-R, P-Q, Q-T та комплексу QRS. Для співставлення тривалості інтервалу Q-T з тривалістю серцевого циклу використовували показник коригованого інтервалу (Q-T(k)), який визначали за формулою Базетта [3].

Одержаний цифровий матеріал оброблено методами варіаційної статистики з застосуванням параметричних та непараметричних критеріїв [1,8].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

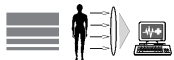
Відомо [11], що хронічна гіперглікемія протягом двох місяців у кролів із дитизоновим діабетом призводить до виражених порушень структурно-функціонального стану нирок, що дозволяє використовувати зазначену модель для відтворення діабетичної дисліпідемії.

Підтвердженням розвитку в експериментальних тварин діабетичних порушень є вихідний рівень базальної глікемії, що встановлений після уведення дитизону (табл. 1). Окрім цього, також встановлено, що у діабетичній групі кролів концентрація НЕЖК у порівнянні з інтактними тваринами підвищилась у 6,5 разів, рівень тригліцеридів – у 4,5 рази, а рівень загального холестерину – у 5 разів.

Тривале застосування діабетичним тваринам діакамфу в дозі у 2 рази нижчій у порівнянні з метформіном, на відміну від останнього, сприяло досягненню у них стійкого глікемічного контролю та співвідносного з метформіном зниження показників ліпідного обміну, що зазначені у табл. 1.

Розвиток порушень вуглеводного та ліпідного гомеостазу у піддослідних тварин, внаслідок уведення дитизону, також супроводжувався достовірним підвищенням у них систолічного кров'яного тиску та скороченням у 1,4 рази часу згорання крові у порівнянні з інтактним контролем (табл. 2).

Аналіз одержаних даних свідчить, що уведення діабетичним кролям діакамфу сприяє зниженню у них розвинутої гіпертензії, а виразність антигіпертензивної дії діакамфу

Показники глюкозного та ліпідного обміну у сироватці крові кролів із дитизоновим діабетом, що отримували діакамф протягом двох місяців (n=5, X±S<sub>x</sub>)

Група тварин	Базальна глікемія, ммоль/л		Тригліцериди, ммоль/л	НЕЖК, ммоль/л	Загальний холестерин, ммоль/л
	Вихідний рівень	Через 2 місяці			
Інтактний контроль	4,54±0,16	4,39±0,21	0,59±0,05	0,32±0,04	1,58±0,14
Діабет + плацебо	14,31±1,57 P <sub>1</sub> <0,001	16,13±2,56 P <sub>1</sub> <0,001	2,69±0,16 P <sub>1</sub> <0,001	2,10±0,16 P <sub>1</sub> <0,001	7,90±0,72 P <sub>1</sub> <0,001
Діабет + метформін	14,78±1,57 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,05	8,56±1,99 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,05	0,73±0,11 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,001	0,76±0,13 P <sub>1</sub> <0,02 P <sub>2</sub> <0,001	3,08±0,29 P <sub>1</sub> <0,02 P <sub>2</sub> <0,001
Діабет + діакамф	14,38±1,22 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05	3,30±0,03 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,05	1,21±0,10 P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,05	0,60±0,11 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> >0,05	4,12±0,14 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,02 P <sub>3</sub> <0,02

Примітки:

P<sub>1</sub> - вірогідність змін порівняно з групою "інтактний контроль"; P<sub>2</sub> - вірогідність змін порівняно з групою "діабет + плацебо"; P<sub>3</sub> - вірогідність змін порівняно з групою "діабет + метформін".

Таблиця 2

Кров'яний тиск та час згортання крові у кролів із дитизоновим діабетом, які отримували діакамф та метформін протягом двох місяців, (n=5, X±S<sub>x</sub>)

Група тварин	Кров'яний тиск, мм.рт.ст.	Час згортання крові, с
Інтактний контроль	86,00±3,22	98,00±6,63
Діабет + плацебо	103,93±6,44 P <sub>1</sub> <0,02	73,40±6,60 P <sub>1</sub> <0,05
Діабет + метформін	75,26±6,44 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,01	82,00±8,60 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05
Діабет + діакамф	87,22±3,22 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,02 P <sub>3</sub> >0,05	78,00±6,04 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05

Примітки:

P<sub>1</sub> - вірогідність змін порівняно з групою "інтактний контроль";

P<sub>2</sub> - вірогідність змін порівняно з групою "діабет + плацебо";

P<sub>3</sub> - вірогідність змін порівняно з групою "діабет + метформін".

в дозі у 2 рази нижчій є співвідносною з такою як у метформіна. Уведення експериментальним тваринам як діакамфу, так і метформіну не впливало на час згортання крові.

Аналіз ЕКГ інтактних кролів дозволив констатувати правильний синусовий ритм із частотою (273,52±12,0) удар/хв. Тривалість інтервалів P, P-Q(R), QRS, Q-T і T-P, тобто час порушення відповідних відділів міокарда та час його спокою, були в межах фізіологічної норми для даного виду тварин. Зубці P, R, T у II відведенні були позитивні, правильної форми, а сегмент S-T знаходився на ізолінії

(табл. 3, 4).

У кролів із дитизоновим діабетом, на відміну від тварин контрольної групи, у 50 % випадків відзначався неправильний ритм. Зубець P, що відображає деполяризацію передсердь, характеризувався мінливістю форми, виявлявся не у всіх циклах, іноді накладався на зубець T попереднього циклу; ритм передсердь був не завжди погоджений із ритмом шлуночків. Подібні зміни можуть бути зв'язані з порушенням функції збудливості і свідчити про міграцію водія ритму з передсердь в інші відділи міокарда.

Достовірні розходження спостерігалися також серед показників, що характеризують проведення імпульсу у шлуночковому комплексі. Так, спостерігалось вірогідне розширення комплексу QRS і зменшення його вольтажу в II й III відведеннях відповідно в 1,7 і 1,5 разів, зростання висоти сегменту S-T і збільшення амплітуди зубця T в 2 і 2,3 рази відповідно в I й II відведеннях. У I й III відведеннях зубець T був у 25 % випадків негативним, а у III відведенні іноді – двохфазовим. Відношення амплітуди зубця T до амплітуди зубця R в 3,3 рази перевищувало відповідне значення у контролі.

У групах кролів, що одержували на тлі дитизонового діабету метформін, суттєвих змін показників ЕКГ, порівняно з групою тварин, яким вводили плацебо, не спостерігалось. Вольтаж комплексу QRS також залишався зменшеним, а амплітуда зубця T – збільшеною. Відношення амплітуд зубців T/R було, як і при діабеті, вірогідно збільшеним за контроль. Крім того, у 80 % тварин цієї групи спостерігалось порушення серцевого ритму у вигляді аритмії, брадикардії або тахікардії. Тобто, метформін не виказував сприятливого впливу на функціональний стан серцево-судинної системи.

Напроти, введення тваринам на тлі дитизонового діабету діакамфу сприяло нормалізації деяких показників ЕКГ. Так, під його впливом тривалість інтервалу QRS вірогідно



Вплив двохмісячного уведення діакамфу на амплітуду зубців Р, Т та вольтаж комплексу QRS в трьох стандартних відведеннях, (n=5, X±S.)

Група тварин	P, mV			QRS, mV			T, mV		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Інтактний контроль	0,03±0,01	0,06±0,02	0,03±0,01	0,27±0,05	0,31±0,04	0,36±0,05	0,04±0,01	0,06±0,01	0,06±0,01
Діабет + плацебо	0,04±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,34±0,13	0,18±0,04 <sup>1)</sup>	0,24±0,04*	0,08±0,02*	0,14±0,01 <sup>1)</sup>	0,05±0,02
Діабет + метформін	0,02±0,01	0,04±0,02	0,02±0,01	0,29±0,05	0,16±0,02 <sup>1)</sup>	0,28±0,07	0,08±0,03 <sup>1)</sup>	0,10±0,02*	0,05±0,02
Діабет + діакамф	0,02±0,01	0,05±0,01	0,02±0,01	0,10±0,02 <sup>1,2)</sup>	0,39±0,09**	0,29±0,07	0,04±0,01**	0,12±0,01 <sup>1)</sup>	0,06±0,01

Примітки:

<sup>1)</sup> Вірогідність змін порівняно з групою „інтактний контроль” (P<0,05);

<sup>2)</sup> Вірогідність змін порівняно з групою „діабет + плацебо, (P<0,05);

\* - 0,05<P<0,10 (до контролю);

\*\* - 0,05<P<0,10 (до діабет+плацебо).

Тривалість інтервалів ЕКГ та частота серцевих скорочень у кролів із дитизоновим діабетом, які отримували діакамф протягом двох місяців (X±S), n=5

Група тварин	Тривалість інтервалів, с						ЧСС, хв <sup>-1</sup>
	P	P-Q	QRS	Q-T	R-R'	Q-Tc	
Інтактний контроль	0,023±0,002	0,063±0,002	0,021±0,001	0,116±0,005	0,220±0,010	0,247±0,008	273,5±12,0
Діабет + плацебо	0,022±0,002	0,065±0,002	0,026±0,002 <sup>1)</sup>	0,136±0,005 <sup>1)</sup>	0,243±0,009	0,275±0,005 <sup>1)</sup>	247,9±8,6
Діабет + метформін	0,019±0,002	0,068±0,008	0,024±0,001	0,128±0,012	0,236±0,029	0,265±0,010	261,2±33,5
Діабет + діакамф	0,022±0,001	0,068±0,005	0,021±0,001 <sup>2)</sup>	0,142±0,007 <sup>2)</sup>	0,248±0,015	0,284±0,014 <sup>1)</sup>	242,7±14,5

Примітки:

<sup>1)</sup> Вірогідність змін порівняно з групою „інтактний контроль” (P<0,05);

<sup>2)</sup> вірогідність змін порівняно з групою „діабет + плацебо, (P<0,05);

\* - 0,05<P<0,10 порівняно з контролем.

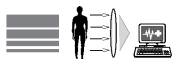
зменшувалася до значення в контролі. Незважаючи на те, що уведення діакамфу не впливало на амплітуду зубця Т у I та II відведеннях, на відміну від метформіну відношення T/R зменшувалось порівняно до тварин із діабетом майже в 2 рази. Крім того, зменшений за умов діабету та уведенні метформіну вольтаж комплексу QRS у даному випадку суттєво збільшувався, що свідчить про переваги діакамфу перед метформіном щодо лікування серцево-судинних ускладнень, обу-

мовлених порушеннями вуглеводного та ліпідного обміну.

## ВИСНОВКИ

Експериментально визначено позитивний вплив діакамфу на деякі показники ЕКГ та стан ліпідного обміну кролів із індукованим дитизоном ЦД.

Доведені переваги застосування діакамфу у порівнянні з метформіном для зменшення ризику серцево-судинних ускладнень за умов експериментального ЦД.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.
2. Декл. патент 45335 А Україна. Антидіабетичний засіб «Діакамф» // Промислова власність. – 2002. – №4. – С. 21.
3. Доцицин В. Клинический анализ электрокардиограммы. – М.: Медицина, 1982. – 206 с.
4. Колб В. Г., Камышиников В. С. Клиническая биохимия. – Минск: Беларусь, 1982. – 432 с.
5. Мерзлікін С.І., Болотов В.В. // Фармаком. – 2003. – №1. – С. 65-68.
6. Мерзлікін С.І., Паинев П.Д. // Фармацевтичний журнал. – 2002. – №2. – С. 84-89.
7. Патент 2205826 РФ. (±)-Цис-3-(2'-бензимидазол)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновая кислота, проявляющая сахароснижающее и антидиабетогенное действия. – Опубл. 10.06.03. – Бюл. №16.
8. Плохинский Н. А. Математические методы в биологии. – М.: Изд-во МГУ, 1978. – 285 с.
9. Duncombe W. C. // Biochem. J. - 1963. - Vol. 188, № 1. - P. 7-10.
10. Fletcher M. J. // Clin. chim. Acta. – 1968. – Vol. 22. – P. 393.
11. Gorbenko N., Poltorack V., Gladkikh A. et al. // Black Sea Diab Meeting, Istanbul, Oct. 30<sup>th</sup>. – Nov. 1<sup>st</sup>, 1997. – Istanbul (Turkey), 1997. – P. D – 48.
12. Haffner S.M., Lehto S., Ronemaa T. et al. // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 229-234.
13. Marso S.P. // Br. J. Diabetes Vasc. Dis. - 2002. – Vol. 2. – P. 350-356.
14. Okamoto H. // Molec. cell. Biochem. - 1981. - Vol. 3. - P. 43-61.

**Відомості про авторів:**

Соколюк Тетяна Володимирівна, асистент кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, тел. (057)732-27-98.

Горбенко Наталія Іванівна, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділом фармакології та токсикології інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського, тел.(057)700-45-37.

Мерзлікін Сергій Іванович, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри токсикологічної хімії Національного фармацевтичного університету, тел. (0572)67-91-92.

Подгайний Дмитро Григорович, аспірант кафедри токсикологічної хімії Національного фармацевтичного університету, тел. (0572)67-91-92.

**Адреса для листування:**

Соколюк Тетяна Володимирівна, 61002, Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, кафедра технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації; тел. (057)732-27-98; e-mail diacamph@mail.ru.