

Изучение гипогликемического действия борнильных производных р-(бензилокси) фенилпропановой кислоты

Кузнецова Д.А., Хвостов М.В., Куранов С.О.,
Лузина О.А., Толстикова Т.Г.

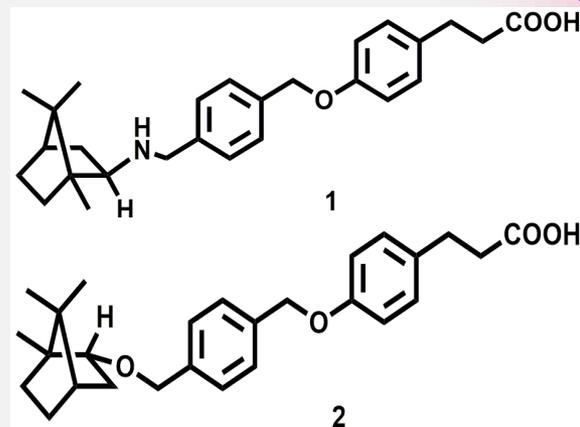
Новосибирск, 2021



Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является серьёзной медико-социальной проблемой, поскольку его темпы роста неуклонно возрастают и на сегодняшний момент достигают масштаба мировой эпидемии.

Для лечения СД2 используются несколько классов гипогликемических препаратов, но каждый из них имеет свои побочные эффекты. Следовательно, поиск новых антидиабетических средств остаётся первоочередной и важнейшей задачей лечения СД2.



Новые борнильные производные р-(бензилокси) фенилпропановой кислоты

Цель исследования: Изучение гипогликемических свойств новых борнильных производных р-(бензилокси) фенилпропановой кислоты

Материалы и методы

Животные:

- самцы мышей линии C57BL/6J массой 22-25 г;
- самцы мышей линии C57BL/6^{Ay} (Ay) массой 45-50 г., у которых развивается гипергликемия и инсулинорезистентность. Перед началом исследования мышей содержали на высококалорийной диете в течение 2-х месяцев.



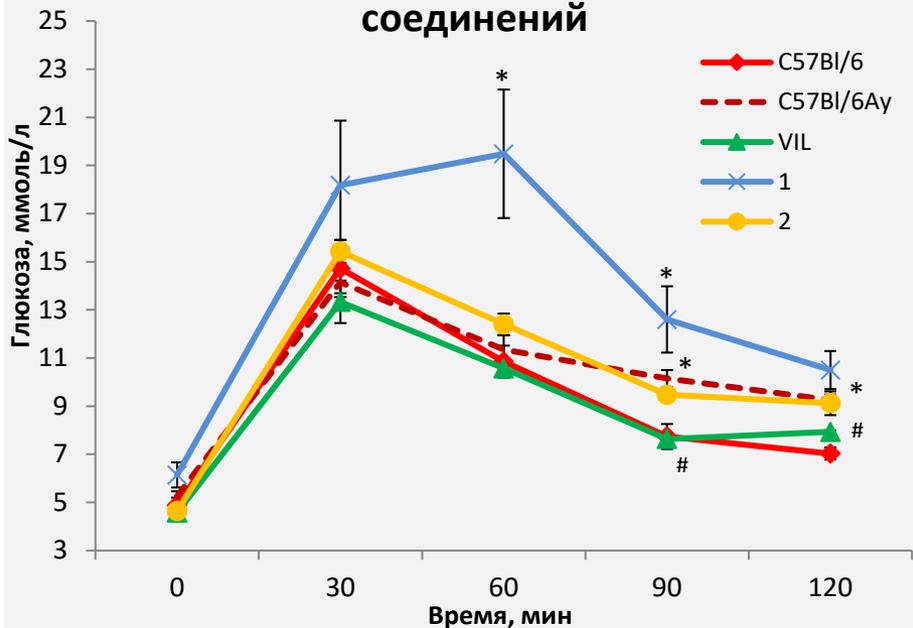
Метод исследования: для оценки метаболизма глюкозы использовали глюкозотолерантный тест (ОГТТ). Всем испытуемым животным перорально натошак вводили тестируемые соединения (30 мг/кг), а животным контрольной группы только растворитель (вода+Tween 80), и далее через 30 мин проводили пероральную нагрузку глюкозой (2,5 мг/кг). Уровень глюкозы в крови оценивали до введения глюкозы (0 минут), а также после 30, 60, 90 минут после введения глюкозы. В качестве положительного контроля использовали Вилдаглиптин (VIL).



Результаты

ОГТТ на мышах линии АУ

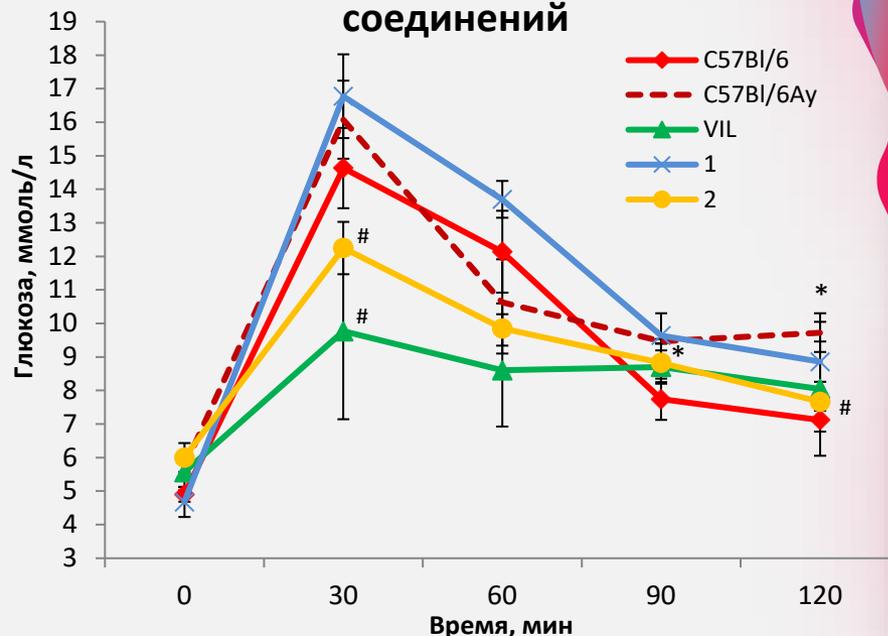
После первого введения исследуемых соединений



* $p < 0,05$ по сравнению с мышами C57BL/6J, # $p < 0,05$ по сравнению с контрольными животными АУ.

По результату ОГТТ, выполненного немедленно после первого перорального введения исследуемых веществ мышам АУ, гипогликемический эффект не был обнаружен, но была выявлена нарушенная толерантность к глюкозе. Соединение 1, напротив, показало гипергликемический эффект.

После 14-ти дней введения исследуемых соединений



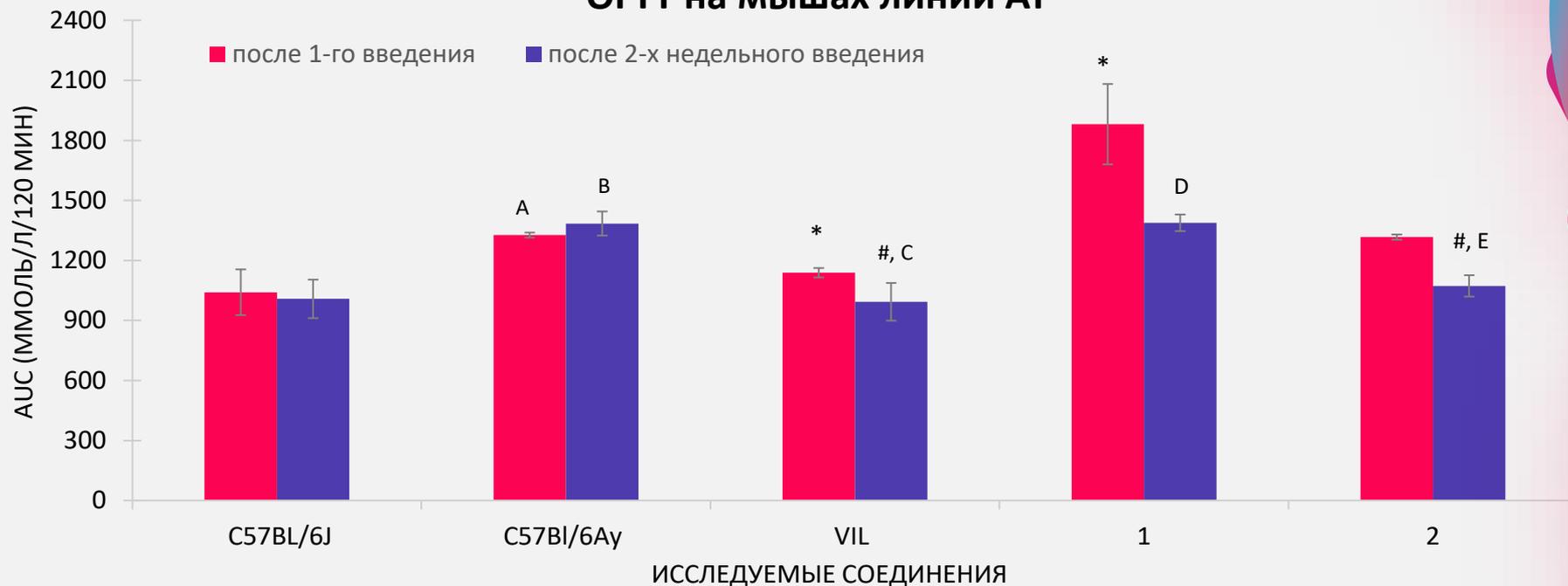
* $p < 0,05$ по сравнению с мышами C57BL/6J, # $p < 0,05$ по сравнению с контрольными животными АУ.

После 14 дней введения ОГТТ был проведен повторно, в ходе которого было обнаружено, что толерантность к глюкозе осталась неизменно в группе контрольных мышей АУ. В то же время выраженный гипогликемический эффект был обнаружен у мышей, получавших соединение 2.



Результаты

ОГТТ на мышах линии АУ



* $p < 0,05$ по сравнению с АУ после 1-го введения; # $p < 0,05$ по сравнению с АУ после 2-х нед. введения; $A_p < 0,05$ по сравнению с C57BL/6J после 1-го введения; $B_p < 0,05$ по сравнению с C57BL/6J после 2-х нед. введения; $C_p < 0,05$ по сравнению с 1-м введением VIL; $D_p < 0,05$ по сравнению с 1-м введением соединения 1; $E_p < 0,05$ по сравнению с первым введением соединения 2; AUC – площадь под гипогликемической кривой.

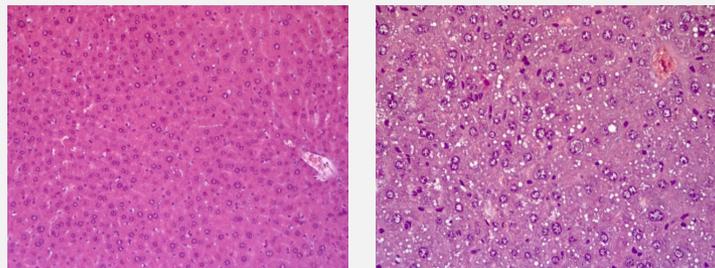
Выраженный гипогликемический эффект был обнаружен у мышей, получавших соединение 2, судя по более низкой AUC. Гипергликемический эффект соединения 1 уменьшился, но общий уровень глюкозы у этих животных не отличался от такового в группе контрольных животных АУ. Введение VIL в течение 2 недель также улучшило результаты ОГТТ.



Результаты

Гистологическое исследование печени

Гистологическое исследование печени мышей линии C57BL/6J (А) и контрольной группы животных АУ (В) в конце эксперимента

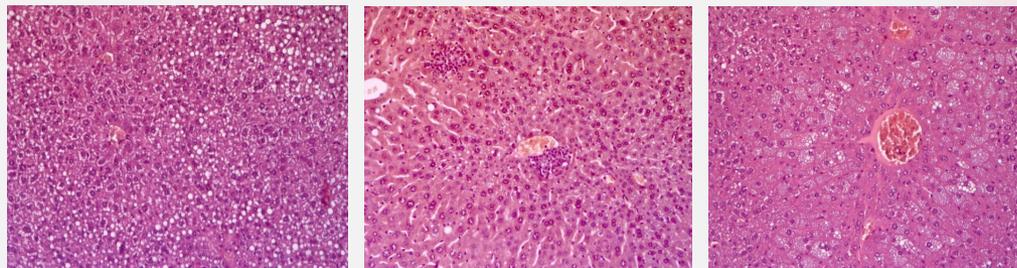


А

В

А. Печень контрольного животного. Ядерный полиморфизм гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином $\times 200$. В. Полиморфная липидная инфильтрация, ядерный полиморфизм гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином $\times 200$.

Гистологическое исследование печени мышей линии АУ после 14 дней введения VII, соединений 1 и 2



А

В

С

А. Полиморфная липидная инфильтрация, полиморфизм гепатоцитов. Окраска гематоксилин – эозин $\times 200$. В. Мелкоочаговые некрозы гепатоцитов. Окраска гематоксилин – эозин $\times 200$. С. Мелковезикулярная жировая дистрофия, гипертрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилин – эозин $\times 200$.

При гистологическом исследовании печени мышей, забранной в конце эксперимента, было обнаружено, что у мышей АУ, получавших соединений 1 в течение 14 дней, наблюдалось уменьшение метаболических нарушений. Тогда как у тех, кто получал соединение 2 наблюдалась частичная коррекция метаболических нарушений. В группе VII коррекции метаболических нарушений не обнаружено.



Результаты

Биохимический анализ крови мышей после 14 дней введения исследуемых веществ

	ОХ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПВП, мг/дл	ЛПНП, мг/дл	Глюкоза, ммоль/л
C57BL/6	1,59±0,14	0,54±0,04	82,66±5,29	15,13±2,02	5,55±0,38
C57BL/6^{Ay}	2,59±0,27*	0,64±0,03	99,33±6,38	10,36±1,49	7,15±0,69*
VII, 30 мг/кг	3,26±0,10*	0,46±0,04	109,67±5,23*	13,13±0,95	8,41±0,43*
1, 30 мг/кг	1,79±0,21 [#]	0,58±0,02	78,30±5,73 [#]	9,38±1,25	5,16±0,52 [#]
2, 30 мг/кг	2,80±0,25*	0,64±0,06	90,48±8,6	10,78±1,38	6,58±1,06

* $p \leq 0.05$ по сравнению с мышами C57BL/6J, # $p < 0.05$ по сравнению с контрольными животными Ay. ОХ: общий холестерин, ТГ: триглицериды, ЛПВП: липопротеиды высокой плотности, ЛПНП: липопротеиды низкой плотности.

Соединение 1 снижает холестерин в крови животных, что видно из уменьшения ОХ и ЛПВП, кроме этого, происходит достоверное снижение глюкозы. Соединение 2 не проявило схожего действия. Биохимический профиль животных в группе VII был аналогичен группе сравнения Ay.

Выводы

По результатам исследования двух новых борнильных производных р-(бензилокси) фенилпропановой кислоты было обнаружено, что соединение 2 при 2-х недельном введении мышам Ay проявляет достоверный гипогликемический эффект. Соединение 1 восстанавливает функцию печени и нормализует липидный обмен.

