

О. М. Калапко, С. Ю. Штриголь, С. І. Мерзлікін

## Порівняльне дослідження ефективності N,N'-(етан-1,2-диіл)біс(хінолін-2-карбоксаміду), діакамфу гідрохлориду та метформіну на моделі інсулінорезистентності

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

*Ключові слова:* діабет, експериментальні моделі, метаболічний синдром, N,N'-(етан-1,2-диіл)біс(хінолін-2-карбоксамід), метформін, діакамфу гідрохлорид

Всесвітня організація охорони здоров'я характеризує метаболічний синдром (МС) як пандемію XXI століття. Наявність МС у 3–6 разів підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень і є економічним тягарем системи охорони здоров'я в Україні та світі [1]. МС – це симптомокомплекс взаємопов'язаних патологій, зокрема, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету (ЦД) 2 типу, дисліпідемії, ожиріння, в окремих випадках ще й гіперурикемії. До 2025 року число хворих на МС у світі досягне 300 млн [2]. До основних факторів розвитку МС належать інсулінорезистентність (ІР) та гіперінсулінемія. За умов ІР знижується утилізація глюкози периферичними тканинами, виникає гіперглікемія. Постійна стимуляція  $\beta$ -клітин сприяє розвитку їхньої секреторної дисфункції з прогресуючим порушенням секреції інсуліну. Поступово формується порушення толерантності до глюкози і як наслідок – ЦД 2 типу [3]. Адекватне лікування має велике клінічне значення, оскільки дозволяє досягти зменшення виразності проявів МС та запобігти розгорнутій клініці ЦД 2 типу. Досить висока поширеність МС (25–40 % у популяції дорослих) і необхідність в основному медикаментозної корекції його складових зумовлюють необхідність раціоналізації фармакотерапії.

На шляху пошуку нових антидіабетичних засобів привертає увагу N,N'-(етан-1,2-диіл)біс(хінолін-2-карбоксамід) (N,N'-ЕБХК). Ця сполука, що відома протипухлинними властивостями за рахунок активації каспаз-3 [4] та індукції апоптозу, чинить гіпоглікемічний ефект на моделі алоксанового ЦД за різних шляхів введення, виявляючи властивості агоніста імідазолінових рецепторів типів І1 і І2, що нетипово для відомих протидіабетичних препаратів [5, 6]. N,N'-ЕБХК має досить низьку токсичність при внутрішньошлунковому (в/ш) введенні (IV клас токсичності,  $LD_{50} = 633,45$  мг/кг) і велику широту терапевтичної дії. Ефективні дози N,N'-ЕБХК на моделі алоксанового ЦД складають 7,92–31,67 мг/кг з нелінійною залежністю «доза-ефект»,  $ED_{50} = 11,64$  мг/кг, терапевтичний індекс – 54,42 [6]. При внутрішньоочеревинному (в/о) введенні N,N'-ЕБХК у дозі 1,5 мг/кг знижує глікемію на моделі алоксанового ЦД у щурів, перевищуючи ефект метформіну в дозі 100 мг/кг, а  $LD_{50} = 10,005$  мг/кг (III клас токсичності – помірно токсичні речовини) [6]. Відсутність цукрознижувальної дії N,N'-ЕБХК на фоні нормоглікемії (при в/ш введенні вона виявляється лише у високій дозі 15 мг/кг) вигідно відрізняє цю сполуку від похідних сульфонілсечовини. При в/ш введенні N,N'-ЕБХК у дозі 11,64 мг/кг на моделі алоксанового ЦД (гостра стадія – 3 доба, період максимального руйнування  $\beta$ -клітин [7]) нормалізує вплив на вуглеводневий та білковий обмін. Гістологічно доведено його здатність посилювати регенерацію інкреторного апарату підшлункової залози за рахунок мітозу інсуліноцитів, знижувати апоптоз  $\beta$ -клітин і гепатоцитів, зменшувати морфологічні ознаки дистрофічних змін судинної стінки. N,N'-ЕБХК

сприяє відновленню антиоксидантного захисту та кислотно-лужної рівноваги, нормалізує вміст інсуліну та прозапального маркера TNF- $\alpha$  [8]. Отже, політропний механізм дії, антиоксидантні та імунотропні властивості N,N'-ЕБХК зумовлюють перспективи подальшого вивчення, зокрема, впливу на складові МС – ІР, глюкозотолерантність та дисліпідемію. Схожі з N,N'-ЕБХК властивості виявляють діакамфу гідрохлорид (ДГ) та метформін [8].

*Мета дослідження* – визначити вплив N,N'-ЕБХК на ІР, толерантність до глюкози, показники ліпідного обміну порівняно з ДГ і метформіном, а також можливу роль I<sub>1</sub>- та I<sub>2</sub>-рецепторів у механізмі дії N,N'-ЕБХК на моделі ІР.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводили на 47 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 290–320 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ згідно з правилами GLP та Національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.) [9] та IV Національного конгресу з біоетики (Київ, 2010 р.). Евтаназію проводили під наркозом (тіопентал натрію в/о, 80 мг/кг), антикоагулянт – гепарин *in vitro*. Шляхом вільного доступу тварин до 30 % розчину сахарози замість питної води протягом одного місяця [10] відтворювали ІР. Ця модель, як і тривале навантаження глюкозою [11], відтворює головні ланки патогенезу предіабету.

N,N'-ЕБХК синтезовано на кафедрі органічної хімії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна кандидатом хімічних наук Б. В. Папоновим. Для порівняння використано метформін («Sigma», США) та ДГ, який отримано на кафедрі лікарської та аналітичної токсикології НФаУ доктором фармацевтичних наук, професором С. І. Мерзлікіним. Антигіперглікемічна дія діакамфу та його водорозчинної солі ДГ зумовлена стимуляцією панкреатичних  $\beta$ -клітин, I<sub>2</sub>-імідазолінових

рецепторів, зменшенням ІР, потужною антиоксидантною активністю. Він ефективний на різних моделях ЦД та має цінні церебропротекторні та ноотропні властивості, у механізмі яких бере участь стимуляція I<sub>1</sub>-імідазолінових рецепторів [12–15]. Метформін широко застосовується за ЦД 2 типу. Він сприяє поглинанню та утилізації глюкози м'язовою тканиною, усуває ІР, пригнічує глюконеогенез [16]. Метформін ефективний також на алоксановій моделі, що за особливостями патогенезу наближається до ЦД 1 типу, а за останніми даними в механізмі його дії бере участь стимуляція I<sub>2</sub>-імідазолінових рецепторів [15, 16]. Отже, доцільно було порівняти N,N'-ЕБХК з ДГ та метформіном.

Для визначення рецепторного механізму дії N,N'-ЕБХК використано ефароксан («Sigma», США) – блокатор I<sub>1</sub>-імідазолінових рецепторів (5 мг/кг в/о), та 2-(4,5-дигідроімідазол-2-іл)хіноліну гідрохлорид (1,5 мг/кг в/о) – блокатор I<sub>2</sub>-рецепторів, синтезований на кафедрі органічної хімії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна кандидатом хімічних наук Б. В. Папоновим.

Щурів розділили на 7 груп: 1 група – інтактний контроль (ІК) (n = 5); 2 – контрольна патологія (КП): модель ІР без лікування (n = 5); 3 – тварини з ІР, яким вводили N,N'-ЕБХК у ЕД<sub>50</sub> 11,64 мг/кг в/ш (n = 7); 4 – тварини з ІР, яким вводили ДГ у дозі 25 мг/кг в/о; 5 – тварини з ІР, яким вводили метформін у дозі 100 мг/кг в/о; 6 – тварини з ІР, яким в/о вводили ефароксан та в/ш – N,N'-ЕБХК; 7 – тварини з ІР, яким в/о вводили 2-(4,5-дигідроімідазол-2-іл)хіноліну гідрохлорид та в/ш – N,N'-ЕБХК.

Після 5-денного введення N,N'-ЕБХК, ДГ та метформіну оцінювали стан вуглеводного обміну за допомогою короткого інсулінового тесту та орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ) [17]. Чутливість до інсуліну («Ново Нордск», Данія) визначали за зниженням базальної глікемії через 30 хв після в/о введення гормону тваринам натще (1 ОД/кг). Для виконання ОТТГ розчин глюкози (3 г/кг маси тіла)

вводили крізь зонд в/ш. Проби крові для визначення глюкози відбирали з кінчика хвоста до та через 30, 60, 120 хв після глюкозного навантаження. Визначали зміни глікемії (абсолютні та у відсотках) та площу під глікемічними кривими (ммоль/л·хв) за допомогою комп'ютерної програми «Mathlab».

Для з'ясування ролі імідазолінових рецепторів у цукрознижувальній дії N,N'-ЕБХК, ДГ та метформіну препарати вводили через 20 хв після блокаторів I<sub>1</sub>- та I<sub>2</sub>-рецепторів [5], визначаючи вміст глюкози в плазмі капілярної крові глюкозооксидазним методом із використанням стандартних наборів «Filicet» (Україна) до та через 90 хв. Тварини ІК та КП отримували еквівалентну кількість води для ін'єкцій.

Оскільки за умов ІР виникає дисліпідемія з підвищенням концентрації холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності та тригліцеридів (ТГ), зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) [3] визначали стан ліпідного обміну за основними маркерами – вмістом загального холестерину (ЗХС), ТГ та ХС-ЛПВЩ за допомогою стандартних наборів «Filicet» (Україна). Індекс атерогенності (ІА) розраховували за формулою А. Н. Клімова [18].

Отримані дані обробляли статистично з використанням програми «Statistica 6.0». Статистичну значущість внутрішньогрупових відмінностей (було-стало) оцінювали за парним критерієм Т Вілкоксона, міжгрупових – за методом множинних порівнянь з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), а також порівнянь окремих груп з розрахунком t-критерію Стьюдента у випадку нормального розподілу та U-критерію Манна-Уїтні за відсутності останнього. Відмінності вважали статистично достовірними в разі  $p < 0,05$  [19].

**Результати та їх обговорення.** Базальна глікемія в щурів з моделлю ІР при окремих вимірюваннях не відрізнялась або мала тенденцію до підвищення порівняно з ІК (табл. 1–3), що відповідає даним [10, 11]. У тварин групи ІК через 30 хв після введення інсуліну рівень глюкози крові знизився на 38,70 %, що достовірно відрізняється від показника групи КП ( $p < 0,05$ ), де зниження становило 10,99 %. Це вказує на розвиток ІР (табл. 1).

У щурів, які отримували N,N'-ЕБХК та обидва референс-препарати, спостерігали вірогідне проти КП посилення гіпоглікемічної реакції ( $p < 0,05$ ), що говорить про зменшення ІР. За впли-

Таблиця 1

**Гіпоглікемічна дія інсуліну на моделі інсулінорезистентності під впливом N,N'-(етан-1,2-диіл)біс(хінолін-2-карбоксаміду), діакамфу гідрохлориду та метформіну**

Група тварин, доза	n	Глюкоза крові, ммоль/л		Різниця, %
		вихідні дані	через 30 хв	
Інтактний контроль	5	3,38 ± 0,16	2,05 ± 0,18 <sup>^</sup>	- 38,70 ± 6,86
Контрольна патологія (інсуліно-резистентність)	5	3,47 ± 0,11	3,08 ± 0,09 <sup>^*</sup>	- 10,99 ± 3,52 <sup>*</sup>
Інсулінорезистентність + N,N'-(етан-1,2-диіл)біс(хінолін-2-карбоксамід), 11,64 мг/кг	7	3,55 ± 0,13	1,95 ± 0,17 <sup>^#</sup>	- 42,98 ± 5,06 <sup>#</sup>
Інсулінорезистентність + діакамфу гідрохлорид, 25 мг/кг	5	3,92 ± 0,07	2,49 ± 0,18 <sup>^#§</sup>	- 36,46 ± 4,13 <sup>#</sup>
Інсулінорезистентність + метформін, 100 мг/кг	5	3,94 ± 0,05	2,39 ± 0,14 <sup>^#</sup>	- 39,26 ± 3,91 <sup>#</sup>

Примітка. n – кількість тварин у групі; статистично значуща відмінність ( $p < 0,05$ ): <sup>^</sup>з показником базальної проби; <sup>\*</sup>з показником групи ІК; <sup>#</sup>з показником групи КП; <sup>§</sup>з показником групи ІР + N,N'-ЕБХК 11,64 мг/кг.

вом на абсолютний вміст глюкози N,N'-ЕВХК статистично значуще перевершував препарат порівняння ДГ (відповідно  $(1,95 \pm 0,17)$  ммоль/л та  $(2,49 \pm 0,18)$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ).

Як свідчать результати ОТТГ, у тварин групи КП вірогідно ( $p < 0,05$ ) збільшувалися вміст глюкози в крові та площа під глікемічною кривою (табл. 2).

N,N'-ЕВХК та референс-препарати знижували вміст глюкози в крові в кожний термін спостереження порівняно як з КП, так і з ІК. При цьому метформін достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшував площу під глікемічною кривою відносно показника КП, а N,N'-ЕВХК та ДГ наближались до нього за ефективністю. Дія N,N'-ЕВХК та метформіну розвивалась дещо повільніше ніж ефект ДГ, який стримував приріст глікемії на 60 хв. Під впливом N,N'-ЕВХК та метформіну в цей період він дещо збільшувався.

Блокатори  $I_1$ - (ефароксан) та  $I_2$ -імідазолінових рецепторів (2-(4,5-дигідроімідазол-2-іл)хіноліну гідрохлорид)

усувають гіпоглікемічну дію N,N'-ЕВХК (табл. 3), що вказує на участь стимуляції цих рецепторів у механізмі дії досліджуваної сполуки.

У групі КП має місце атерогенний зсув ліпідного обміну (табл. 4): підвищується рівень ЗХС та ТГ, зменшується ХС-ЛПВЩ порівняно з ІК, у 5 разів зростає ІА. Накопичення ТГ у крові підтверджує розвиток ІР. На тлі N,N'-ЕВХК ліпідний обмін нормалізується: достовірно знижується вміст ТГ, зростає ХС-ЛПВЩ до рівня ІК, а ЗХС – навіть нижче ІК. Аналогічно діють ДГ і метформін, знижуючи ЗХС до рівня ІК. Привертає увагу тенденційне зменшення ІА відносно ІК на тлі N,N'-ЕВХК, ДГ та метформіну.

Отже, усі три досліджені сполуки зменшують ІР на використаній моделі, коли формування ІР пов'язане з пригніченням експресії білка, що входить до складу інсулінового рецептора (IRS-1) у скелетних м'язах [11]. Слід вважати N,N'-ЕВХК перспективною сполукою

Таблиця 2

*Показники орального тесту толерантності до глюкози за умов моделювання інсулінорезистентності та впливу N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксаміду), діакамфу гідрохлориду та метформіну*

Вихідне значення	Глюкоза крові, ммоль/л						Площа під глікемічною кривою, ммоль/л•хв
	30 хв		60 хв		120 хв		
	абсолютне значення	приріст, %	абсолютне значення	приріст, %	абсолютне значення	приріст, %	
3,8 ± 0,3	Інтактний контроль, n = 5						
	5,7 ± 0,2 <sup>^</sup>	+ 56,5 ± 14,8	4,7 ± 0,2 <sup>^</sup> §	+ 36,2 ± 12,0	3,98 ± 0,54	+ 22,6 ± 24,1	556,1 ± 19,5
3,6 ± 0,4	Інсулінорезистентність, n = 5						
	5,9 ± 0,2 <sup>^</sup>	+ 76,4 ± 22,6	5,9 ± 0,4 <sup>^*</sup>	+ 70,2 ± 13,2 <sup>*</sup>	4,5 ± 0,4 <sup>§†</sup>	+ 38,4 ± 31,7	630,2 ± 24,2 <sup>*</sup>
3,7 ± 0,2	Інсулінорезистентність + N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід), 11,64 мг/кг, n = 7						
	4,8 ± 0,3 <sup>^*#</sup>	+ 29,7 ± 6,8 <sup>#</sup>	5,4 ± 0,2 <sup>^*</sup>	+ 43,4 ± 5,1	4,2 ± 0,3 <sup>§†</sup>	+ 13,9 ± 7,8 <sup>†</sup>	569,4 ± 23,4
4,1 ± 0,3	Інсулінорезистентність + діакамфу гідрохлорид, 25 мг/кг, n = 5						
	5,0 ± 0,2 <sup>^*#</sup>	+ 24,4 ± 9,1 <sup>**</sup>	5,3 ± 0,2 <sup>^*</sup>	+ 21,5 ± 8,6 <sup>#§</sup>	4,1 ± 0,2 <sup>§†</sup>	+ 0,9 ± 5,9 <sup>§†</sup>	572,2 ± 13,7
3,9 ± 0,2	Інсулінорезистентність + метформін, 100 мг/кг, n = 5						
	4,9 ± 0,1 <sup>^</sup>	+ 30,4 ± 5,9 <sup>#</sup>	5,3 ± 0,4 <sup>^</sup>	+ 41,7 ± 17,8	3,6 ± 0,3 <sup>§†</sup>	- 4,4 ± 9,8 <sup>§†</sup>	540,9 ± 32,9 <sup>#</sup>

Примітка. n – кількість тварин у групі; статистично значуща відмінність ( $p < 0,05$ ): <sup>^</sup> з показником базальної проби; <sup>\*</sup> з показником ІК; <sup>#</sup> з показником КП; <sup>§</sup> з показником групи ІР + N,N'-ЕВХК; <sup>§</sup> з показником всередині групи на 30 хв; <sup>£</sup> з показником всередині групи на 60 хв.

**Цукрознижувальна дія N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксаміду)  
на моделі інсулінорезистентності під впливом блокаторів I<sub>1</sub>- та  
I<sub>2</sub>-імідазолінових рецепторів**

Група тварин	n	Глюкоза крові, ммоль/л		Різниця, %
		вихідні дані	через 90 хв	
Інтактний контроль	5	3,30 ± 0,17	3,33 ± 0,10	+ 1,57 ± 3,91
Контрольна патологія (інсуліно-резистентність)	5	4,10 ± 0,40	3,96 ± 0,38	- 3,22 ± 1,19
Інсулінорезистентність + N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід), 11,64 мг/кг	5	4,28 ± 0,46	3,05 ± 0,19 <sup>^</sup>	- 26,32 ± 7,00 <sup>**</sup>
Інсулінорезистентність + 2-(4,5-дигідро-імідазол-2-іл)хіноліну гідрохлорид, 1,5 мг/кг + N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід), 11,64 мг/кг	5	3,44 ± 0,11	3,56 ± 0,40	+ 3,42 ± 10,91 <sup>§</sup>
Інсулінорезистентність + ефароксан, 5 мг/кг + N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід), 11,64 мг/кг	5	3,61 ± 0,13	3,46 ± 0,19	- 3,43 ± 7,25 <sup>§</sup>

Примітка. n – кількість тварин у групі; стистично значущі відмінності (p < 0,05): <sup>^</sup>з показником базальної проби; \*з показником групи ІК; <sup>#</sup>з показником групи КІІ; <sup>§</sup>з показником групи ІР + N,N'-ЕВХК, 11,64 мг/кг.

Таблиця 4

**Показники ліпідного обміну щурів за умов експериментальної  
інсулінорезистентності та впливу N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-  
карбоксаміду), діакамфу гідрохлориду та метформіну**

Група тварин	n	Загальний холестерин	Холестерин ліпопротеїдів високої щільності	Індекс атерогенності	Тригліцериди
Інтактний контроль	5	1,23 ± 0,09	1,28 ± 0,14	0,31 ± 0,17	0,49 ± 0,02
Контрольна патологія (інсулінорезистентність)	5	1,92 ± 0,43 <sup>*</sup>	0,85 ± 0,04 <sup>*</sup>	1,56 ± 0,68 <sup>*</sup>	1,04 ± 0,17 <sup>*</sup>
N,N'-(етан-1,2-диїл) біс(хінолін-2-карбоксамід), 11,64 мг/кг	7	1,01 ± 0,04 <sup>**</sup>	1,27 ± 0,09 <sup>#</sup>	0,20 ± 0,04 <sup>#</sup>	0,52 ± 0,05 <sup>#</sup>
Діакамфу гідрохлорид, 25 мг/кг	5	1,02 ± 0,02 <sup>#</sup>	1,26 ± 0,03 <sup>#</sup>	0,20 ± 0,02 <sup>#</sup>	0,57 ± 0,03 <sup>**</sup>
Метформін, 100 мг/кг	5	1,07 ± 0,02 <sup>#</sup>	1,15 ± 0,09 <sup>#</sup>	0,18 ± 0,03 <sup>#</sup>	0,52 ± 0,02 <sup>#</sup>

Примітка. Статистично значущі відмінності (p < 0,05): \*з показником групи ІК; <sup>#</sup>з показником групи КІІ (p < 0,05).

для створення нового протидіабетичного препарату з оригінальним механізмом дії для лікування ЦД як 1, так і 2 типу. За ІР, як і за абсолютної інсулінової недостатності на алоксановій моделі ЦД [8], N,N'-ЕВХК стимулює I<sub>1</sub>- та I<sub>2</sub>-імідазолінові рецептори, що відрізняє цю сполуку від відомих протидіабетичних препаратів. Не виключе-

на роль доведених на алоксановій моделі ЦД [8] антиоксидантних властивостей N,N'-ЕВХК в ефективності за умов ІР, оскільки тривале надлишкове споживання вуглеводів викликає гіперпродукцію супероксид-аніона та активацію НАДФН-оксидази [11]. Здатність N,N'-ЕВХК усувати порушення ліпідного обміну підвищує фармакотерапевтичну



цінність цієї сполуки та додатково обґрунтовує доцільність її використання за МС. Отримані результати відповідають даним щодо ефективності ДГ за умов МС, індукованого фруктозою [14]. Щодо метформіну, його ефективність на індукованій сахарозою моделі ІР є очікуваною, оскільки механізм дії цього препарату пов'язаний саме з усуненням ІР. N,N'-ЕБХК та ДГ не поступаються метформіну за ефективністю, причому в нижчих дозах.

## Висновки

1. За умов експериментальної ІР, що її викликано в щурів споживанням 30 % розчину сахарози замість питної води протягом 1 міс, спостерігаються порушення обміну вуглеводів (погіршення толерантності до глюкози, зростання ІР), а також виразний атерогенний зсув ліпідного обміну.

2. Курсове введення N,N'-(етан-1,2-диіл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) у дозі 11,64 мг/кг у шлунок протягом 5 днів щурам з індукованою сахарозою ІР усуває порушення обміну глюкози та ліпідів, що є основою для подальших поглиблених досліджень на інших моделях ІР. За виразністю метаболічних ефектів досліджувана сполука не поступається метформіну (100 мг/кг) та діакамфу гідрохлориду (25 мг/кг) при внутрішньоочеревинному введенні.

3. I<sub>1</sub>- та I<sub>2</sub>-імідазолінові рецептори беруть участь у механізмі цукрознижувальної дії N,N'-(етан-1,2-диіл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) на моделі ІР, про що свідчить зниження зазначеного ефекту цієї сполуки на тлі відповідних блокаторів – ефароксану та 2-(4,5-дигідроімідазол-2-іл)хіноліну гідрохлориду.

1. Дедов И. И. Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Персонализированный подход / И. И. Дедов, О. М. Смирнова, И. В. Кононенко // Сахарный диабет. – 2014. – № 2. – С. 10–19.
2. Kozak B. M. International Diabetes Federation (IDF) highlights growing global impact of diabetes in 5<sup>th</sup> edition of the Diabetes Atlas / B. M. Kozak, M. Y. Tjota, K. L. Close // J. Diabetes – 2012. – V. 4. – P. 8–17.
3. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness / J. A. Shin, J. H. Lee, S. Y. Lim [et al.] // Diabetes Investig. – 2013. – № 4 (4). – P. 334–343.
4. Echeverria M. Synthesis and biological evaluation of heteroaryl diamines as cytotoxic agents, apoptosis inducers and caspase-3 activators / M. Echeverria, B. Mendivil, L. Cordeueta // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2006. – V. 339. – P. 182–192.
5. Investigation of the role of I1- and I2-imidazoline receptors in the mechanism of hypoglycemic action of N,N'-(ethane-1,2-diyil)bis(quinoline-2-carboxamide) / O. N. Kalapko, S. Yu. Shtrygol', B. V. Paponov, S. V. L'vov // News of Pharmacy. – 2014. – № 3 – V. 79 – P. 74–77.
6. Гостра токсичність та гіпоглікемічна активність N,N'-(етан-1,2-диіл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) / О. М. Калапко, С. Ю. Штрыголь, Б. В. Папонов, С. В. Львов // Клінічна фармація. – 2014. – Т. 18, № 12. – С. 41–45.
7. Алеева Г. Н. Клеточные механизмы развития гипергликемии и ее фармакологическая коррекция при аллоксановом диабете : автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Г. Н. Алеева. – Казань, 2002. – 20 с.
8. Сравнительный анализ эффективности N,N'-(этан-1,2-диил)бис(хинолин-2-карбоксамида), диакамфа гидрохлорида и метформина в остром периоде аллоксанового сахарного диабета у крыс / Е. Н. Калапко, С. Ю. Штрыголь, Т. В. Горбач [и др.] // Вестник фармации. – 2016. – № 3 (73). – С. 67–77.
9. Council of Europe. 1986. «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes». In Strasbourg: Council of Europe, Obtainable London: HMSO.
10. Effects of N-acetylcysteine on sucrose-rich diet-induced hyperglycaemia, dyslipidemia and oxidative stress in rats / Y. S. Diniz, K. K. Rocha, G. A. Souza [et al.] // Europ. J. pharmacol. – 2006. – V. 14. – P. 151–157.
11. Comparative effects of N-acetyl-l-cysteine and ramipril on arterial hypertension, insulin resistance, and oxidative stress in chronically glucose-fed rats / El Adil Midaoui, A. I. Mahmoud, L. Huogen [et al.] // Canadian J. of Physiology and Pharmacology. – 2008. – V. 86 (11). – P.752–760.
12. Шатілова О. А. Експериментальне вивчення церебропротекторних та психотропних властивостей діакамфу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук / О. А. Шатілова. – Харків, 2010. – 20 с.

13. Шведський В. В. Корекція діакамфу гідрохлоридом порушень мозкового кровообігу на тлі цукрового діабету (експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / В. В. Шведський. – Харків, 2012. – 20 с.
14. Сучасні аспекти пероральної фармакотерапії цукрового діабету 2 типу. Досягнення НФаУ: монографія / В. П. Черних, Л. М. Малоштан, Н. І. Горбенко [та ін.]. – Харків : БУРУН і К, 2010. – 208 с.
15. Роль імідазолінових рецепторів  $I_1$  та  $I_2$  типів у реалізації механізму цукрознижувальної дії діакамфу гідрохлориду та метформіну / О. М. Калапко, С. Ю. Штрыголь, С. І. Мерзликін [та ін.] // Український біофармацевтичний журнал. – 2014. – № 3, Т. 32. – С. 41–44.
16. Novel mechanism for plasma glucose-lowering action of metformin in streptozotocin-induced diabetic rats / J. T. Cheng, C. C. Huang, I. M. Liu [et al.] // Diabetes. – 2006. – V. 55. – P. 819–825.
17. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекоменд. ; за ред. чл.- кор. НАМН України О. В. Стефанова. – Київ : ВД «Авіценна», 2001. – 400 с.
18. Штрыголь С. Ю. Модуляція фармакологічних ефектів при різних сольових режимах / С. Ю. Штрыголь. – Харків : Авіста ВЛТ, 2007. – С. 212.
19. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. / А. А. Халафян. – Москва : ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.

**О. М. Калапко, С. Ю. Штрыголь, С. І. Мерзликін**

### **Порівняльне дослідження ефективності N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду), діакамфу гідрохлориду та метформіну на моделі інсулінорезистентності**

*Мета дослідження* – визначити вплив N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) (N,N'-ЕБХК) на інсулінорезистентність (ІР), толерантність до глюкози, показники ліпідного обміну порівняно з діакамфу гідрохлоридом (ДГ) та метформіном, а також можливу роль  $I_1$ - і  $I_2$ -імідазолінових рецепторів у механізмі дії N,N'-ЕБХК на моделі ІР.

Моделювали ІР шляхом утримання щурів на 30 % розчині сахарози замість питної води протягом 1 міс. N,N'-ЕБХК вводили в ЕД<sub>50</sub> за цукрознижувальним ефектом – 11,64 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш). Як референс-препарати використано ДГ у дозі 25 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о) та метформін (100 мг/кг в/о). Стан вуглеводного обміну оцінювали за коротким інсуліновим тестом та оральним тестом толерантності до глюкози (ОТТГ), ліпідного – за вмістом загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів високої щільності в крові та індексом атерогенності. Для визначення можливого впливу N,N'-ЕБХК на імідазолінові рецептори різних типів як ланки механізму дії використано ефароксан – блокатор  $I_1$ -рецепторів (5 мг/кг в/о) та 2-(4,5-дигідроімідазол-2-іл)хінолін гідрохлорид – блокатор  $I_2$ -рецепторів (1,5 мг/кг в/о).

У тварин групи контрольної патології зниження рівня глюкози крові через 30 хв після введення інсуліну було в 3 рази менше, ніж в інтактних щурів, що доводить розвиток ІР. Під впливом N,N'-ЕБХК, ДГ та метформіну цей показник не відрізнявся від інтактного контролю. За результатами ОТТГ у групі контрольної патології глікемія та площа під глікемічною кривою значуще зростали. На тлі N,N'-ЕБХК та обох препаратів порівняння ці показники нормалізувалися. Модельна патологія призвела до атерогенної дисліпідемії, яку N,N'-ЕБХК, ДГ та метформін усували. Блокатори імідазолінових рецепторів  $I_1$  та  $I_2$  усунули гіпоглікемічний ефект N,N'-ЕБХК, що говорить про участь їх стимуляції в механізмі цукрознижувальної дії та відрізняє цю сполуку від відомих протидіабетичних засобів.

Результати експериментально обґрунтовують доцільність розробки оригінального протидіабетичного препарату на основі N,N'-ЕБХК.

*Ключові слова:* діабет, експериментальні моделі, метаболічний синдром, N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксамід), метформін, діакамфу гідрохлорид

**Е. Н. Калапко, С. Ю. Штрыголь, С. І. Мерзликін**

### **Сравнительное исследование эффективности N,N'-(этан-1,2-диил) бис(хинолин-2-карбоксамид), диакамфа гидрохлорида и метформина на модели инсулинорезистентности**

*Цель исследования* – определить влияние N,N'-(этан-1,2-диил)бис(хинолин-2-карбоксамид) (N,N'-ЭБХК) на инсулинорезистентность (ИР), толерантность к глюкозе, показатели липидного обмена в сравнении с диакамфа гидрохлоридом (ДГ) и метформинном, а также возможную роль  $I_1$ - и  $I_2$ -имидазолиновых рецепторов в механизме действия N,N'-ЭБХК на модели ИР.

Моделировали ИР путем содержания крыс на 30 % растворе сахарозы вместо питьевой воды в течение 1 мес. N,N'-ЭБХК вводили в ЕД<sub>50</sub> по сахароснижающему эффекту – 11,64 мг/кг внутрижелудочно (в/ж). Как референс-препараты использованы ДГ в дозе 25 мг/кг внутрибрюшинно (в/б) и метформин в дозе (100 мг/кг в/б). Состояние углеводного обмена оценивали по короткому инсулиновому тесту и оральному тесту толерантности к глюкозе (ОТТГ), липидного – по содержанию общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности и индексу атерогенности.

---

Для определения возможного воздействия N,N'-ЭБХК на имидазолиновые рецепторы разных типов как звена механизма действия использовали эфароксан – блокатор I<sub>1</sub>-рецепторов (5 мг/кг в/б) и 2-(4,5-дигидроимидазол-2-ил)хинолина гидрохлорид – блокатор I<sub>2</sub>-рецепторов (1,5 мг/кг в/б).

У животных группы контрольной патологии снижение уровня глюкозы крови через 30 мин после введения инсулина было в 3 раза меньше, чем у контрольных крыс, что доказывает развитие ИР. Под влиянием N,N'-ЭБХК, ДГ и метформина этот показатель не отличался от интактного контроля. По результатам ОТТГ в группе контрольной патологии гликемия и площадь под гликемической кривой значительно увеличивались. На фоне N,N'-ЭБХК и обоих препаратов сравнения эти показатели нормализовались. Модельная патология привела к атерогенной дислипидемии, которую N,N'-ЭБХК, ДГ и метформин устраняли. Блокаторы имидазолиновых рецепторов I<sub>1</sub> и I<sub>2</sub> устранили гипогликемический эффект N,N'-ЭБХК, что говорит об участии их стимуляции в механизме сахароснижающего действия и отличает это вещество от известных противодиабетических средств.

Результаты экспериментально обосновывают целесообразность разработки оригинального противодиабетического препарата на основе N,N'-ЭБХК.

*Ключевые слова:* диабет, экспериментальные модели, метаболический синдром, N,N'-(этан-1,2-диил)бис(хинолин-2-карбоксамида), метформин, диакамфа гидрохлорид

**O. M. Kalapko, S. Yu. Shtryhol', S. I. Merzlikin**

### **A comparative study of the effectiveness of N,N'-(ethane-1,2-dyyil)bis(quinoline-2-carboxamide), diacamph hydrochloride and metformin under insulin resistance model**

*The aim* of this investigation is to determine experimentally the effect of N,N'-(ethane-1,2-dyyil) bis(quinoline-2-carboxamide) (N,N'-EBQC) in comparison with diacamph hydrochloride (DG) and metformin on insulin resistance (IR), the tolerance to glucose, the lipid metabolism and determine the presence of the receptor mechanism of N,N'-EBQC on IR model.

The modelling of IR was conducted on the rats by giving 30 % sucrose solution during one month instead of drinking water. N,N'-EBQC was used at a dose of 11,64 mg/kg intragastric (i/g). DG 25 mg/kg intraperitoneally (i/p) and metformin 100 mg/kg (i/p) were used as the reference drugs. The characteristics of the hydrocarbon metabolism were evaluated by using a short test insulin and oral glucose tolerance test (OGTT). The state of the lipid metabolism was evaluated by the content of total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol and atherogenic index. To determine the mechanism of hypoglycemic action it was used efaroxan – the blocker of I<sub>1</sub>-imidazoline receptor 5 mg/kg (i/p) and (2-(4,5-dyhydroimidazol-2-yl)quinoline hydrochloride) – the blocker of I<sub>2</sub>-imidazoline receptor in a dose of 1,5 mg/kg (i/p).

In 30 min after the administration of insulin in the group of animals treated with N,N'-EBQC the reduction of glucose level was three times less than in the intacted rats, that proves the development of IR.

Under the influence of N,N'-EBQC, DG and metformin this indicator didn't differ from the intact control. According to the results of OGTT in the group of the control pathology the hypoglycemic activity was growing greatly. The blockers of I<sub>1</sub>- and I<sub>2</sub>-imidazoline receptors prevented hypoglycemic activity of N,N'-EBQC, indicating their participation in the mechanism of hypoglycemic action of experimental compound and it differs this substance from other famous antidiabetic remedies.

The analysis of the data shows the ability of N,N'-EBQC to reduce the development of IR and the glucose tolerance, removes dyslipidemia as the major predictors of the formation of type 2 diabetes. Also it was proved the participation of the I<sub>1</sub>- and I<sub>2</sub>-stimulation in the mechanism of glucose control level.

The results of this investigation proves the expediency of development of the original antidiabetic remedy on the basis of N, N'- EBQC.

*Key words:* diabetes, experimental models, metabolic syndrome, N,N'-(ethane-1,2-dyyil) bis(quinoline-2-carboxamide), metformin, diacamph hydrochloride

Надійшла: 24 квітня 2017 р.

---

**Контактна особа:** Калапко Олена Миколаївна, магістр фармації, аспірант, кафедра фармакології, буд. 53, вул. Пушкінська, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, 61002.  
Тел.: + 38 0 57 706 35 81.