

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИДІАБЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТАБЛЕТОК "ТІОТАРИН"

**Св.М.Коваленко, С.Ю.Штриголь**

*Національний фармацевтичний університет (Харків)*

### Вступ

На сьогодні цукровий діабет (ЦД) займає третє місце, після серцево-судинних та онкологічних захворювань, серед головних причин смертності населення в більшості країн світу [12]. За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), останні тридцять років число хворих на ЦД (серед яких 95 % складає ЦД 2 типу) подвоюється кожні десять років та зараз складає понад 240 мільйонів осіб [8, 12]. За останні десять років поширеність ЦД в Україні також збільшилася в півтора рази, і в даний час в країні зареєстровано близько мільйона хворих, з них більше п'яти тисяч - діти. ЦД суттєво скорочує середню тривалість життя, призводить до діабетичної та гіпоглікемічної коми, ниркової недостатності. Цю важку хворобу неодмінно супроводжують різноманітні ДУ, пов'язані з розвитком мікро- та макроангіопатій. Так, у хворих на ЦД, в два-три рази частіше розвивається порушення мозкового кровообігу, ентеропатія, їх вражає сліпота, гангрена, що закінчується ампутацією нижніх кінцівок [1, 8, 9, 10]. Лікування ДУ - життєво важлива умова для хворих з цим діагнозом, адже саме ускладнення є основною причиною інвалідизації та смертності серед пацієнтів з ЦД. Така терапія може здійснюватися за допомогою препаратів, що володіють комплексним позитивним ефектом. Тому, актуальним завданням сучасної медицини та фармації є створення нових ефективних комплексних лікарських засобів для лікування ЦД та його ускладнень, що не мають побічних ефектів [1, 8].

Відомо, що при створенні сучасних комбінованих препаратів використовується декілька активних речовин, які поєднують у

собі декілька сукупних фармакологічних ефектів і тим самим підвищують та посилюють фармакологічні дії монопрепаратів.

Нами було обрано діючі речовини - таурин та тіоксову кислоту з метою розробки на їх основі комбінованого лікарського засобу для профілактики та лікування ДУ [2, 3, 11, 12]. Склад та технологія нового оригінального лікарського препарату "Тіотарин" у формі таблеток нами попередньо досліджено та обґрунтовано [4, 5, 6].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота виконана у відповідності із планом науково-дослідних робіт (НДР) Національного фармацевтичного університету та є фрагментом НДР "Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах" (№ держреєстрації 0108U009174).

**Мета роботи** - вивчення антидіабетичної активності таблеток "Тіотарин" на моделі алоксанового цукрового діабету.

### Матеріали та методи дослідження

Вивчали таблетки "Тіотарин", що містять 300 мг тіоксової кислоти та 250 мг таурину. Гіпоглікемічну дію таблеток "Тіотарин" досліджували на інтактних щурах та у тварин з алоксановим діабетом. Модель цукрового діабету, зумовленого недостатністю інсуліну внаслідок руйнування острівців підшлункової залози, викликали підшкірним введенням алоксану моногідрату (Sigma, США) в дозі 125 мг/кг [7].

Досліди проведено на дорослих білих рандомбредних щурах обох статей відповідно до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (2001). Протягом експерименту тварин утримували в стандартних умовах віварію на звичайному раціоні.

Тварини попередньо голодували протягом 24 год, проте мали вільний доступ до води. Через 10 діб відбирали щурів з рівнем базальної глікемії більше за 11 ммоль/л. В якості препарату порівняння використовували метформін (субстанція) у вигляді водного розчину. Тварин розподіляли на такі групи: 1 - інтактний контроль; 2 - модельна патологія (алоксан); 3 - "Тіотарин", 60 мг/кг; 4 - "Тіотарин", 180 мг/кг; 5 - алоксан + "Тіотарин", 60 мг/кг; 6 - алоксан + "Тіотарин", 180 мг/кг та 7 - алоксан + метформін, 100 мг/кг. Препарати вводили внутріш-

ньошлунково один раз на добу. Тварини групи інтактного контролю та модельної патології отримували еквівалентну кількість води. До введення препаратів та після їх курсового застосування (3 дні) глюкозооксидазним методом визначали вміст глюкози в плазмі крові (проби брали з кінчика хвоста).

Статистичну обробку результатів проводили за парним критерієм Т Вілкоксона (внутрішньогрупові відмінності) та критерієм W Вілкоксона (міжгрупові відмінності).

**Отримані результати та їх обговорення**  
Результати досліджень наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

**Вплив таблеток "Тіотарин" на рівень глюкози в крові у інтактних тварин та щурів з алоксановим діабетом**

Група тварин	n	Рівень глюкози в крові, ммоль/л		Зміни глікемії, %
		Вихідні дані	Через 3 дні	
Інтактний контроль	7	4,17±0,22 <sup>^</sup>	4,18±0,21 <sup>^</sup>	—
«Тіотарин», 60 мг/кг щоденно	5	4,42±0,27 <sup>*&amp;</sup>	4,10±0,26 <sup>*&amp;</sup>	-7,03±4,06
«Тіотарин», 180 мг/кг щоденно	5	4,27±0,37 <sup>*&amp;</sup>	3,69±0,02 <sup>*&amp;</sup>	-10,97±7,55
Модельна патологія (алоксан) – ЦД	7	32,77±1,15 <sup>#</sup>	28,93±1,24 <sup>#</sup>	-11,53±2,42 (природна динаміка)
ЦД + «Тіотарин», 60 мг/кг щоденно	6	33,51±0,98 <sup>*&amp;</sup>	21,82±1,26 <sup>*&amp;</sup>	-34,16±5,36
ЦД + «Тіотарин», 180 мг/кг щоденно	6	33,82±0,88 <sup>*&amp;</sup>	20,11±1,16 <sup>*&amp;</sup>	-40,41±3,40
ЦД + метформін, 100 мг/кг щоденно	5	23,33±2,35 <sup>*&amp;</sup>	12,84±3,23 <sup>*&amp;</sup>	-44,26±13,55

**Примітки:** n - кількість тварин у групі; достовірні відмінності: \* - відносно вихідного стану всередині групи, p<0,05; # - відносно групи інтактного контролю, p<0,05; ^ - відносно групи модельної патології, p<0,05; & - відносно групи метформіну, p<0,05.

Як свідчать данні таблиці 1, таблетки "Тіотарин" в обох дозах незначно, але достовірно знижували рівень глюкози крові в інтактних тварин, але в межах фізіологічної норми, що не призводило до гіпоглікемічних станів. Ефект був дозозалежний та виразніший на тлі дози 180 мг/кг.

Механізм діабетогенної дії β-цитотоксину алоксану пов'язують з деструктивною дією вільних радикалів, утворення яких він стимулює. Дефіцит інсуліну, обумовлений масивним руй-

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

нуванням β-клітин підшлункової залози, призводить до гіперглікемії. Введення алоксану призводило до значного підвищення рівня глюкози в крові (таблиця 1).

При курсовому застосуванні таблетки "Тіотарин" чинили виразну дозозалежну гіпоглікемічну дію у тварин з алоксановим діабетом. Зокрема, на тлі дози 60 мг/кг спостерігалось зниження глікемії на 34,16%, а на тлі дози 180 мг/кг - на 40,41% проти 11,53% в групі модельної патології. При цьому таблетки "Тіотарин" в більшій дозі не поступалися за ефективністю препарату порівняння метформіну (100 мг/кг).

Таким чином, експериментально обґрунтовано, що таблетки "Тіотарин" виявляють значну антидіабетичну активність на моделі алоксанового цукрового діабету.

### Висновки

1. Встановлено, що таблетки "Тіотарин" чинять слабку цукрознижувальну дію в інтактних щурів та значний дозозалежний гіпоглікемічний ефект на моделі алоксанового цукрового діабету.
2. Доведено, що потужна гіпоглікемічна дія таблеток "Тіотарин" обумовлює доцільність поглибленого вивчення їх фармакологічної активності з метою створення засобу для корекції метаболічних порушень при цукровому діабеті.

### Література

1. Балаболкин М.И. *Диabetология* / М.И.Балаболкин. - М.: Медицина, 2000. - 672 с.
2. Коваленко Св. М. *Актуальність створення сучасних препаратів для лікування і профілактики ускладнень цукрового діабету на основі таурину* / Св. М. Коваленко // *Український вісник психоневрології*. - 2010. - Т.18, вип.2 (63). - С. 85-86.
3. Коваленко Св. М. *Обґрунтування актуальності розробки комбінованих лікарських засобів на основі тіоктової кислоти* / Св. М. Коваленко // *Мат. Всеукраїнської наукової конференції*. - Харків : НФаУ, 2011. - С. 203.
4. Коваленко Св. М. *Розробка складу комплексного лікарського препарату у формі таблеток для лікування діабетичних ускладнень* / Св. М. Коваленко // *Міжнародна конференція студентів та молодих вчени "Молодь - медицині майбутнього"*. - Одеса, 2012. - С. 80-81.

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

5. Коваленко Св. М. Вибір допоміжних речовин при створенні комбінованих таблеток для лікування діабетичних ускладнень / Св. М. Коваленко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : збірник наукових праць. - Київ; Луганськ, 2012. - Вип.1 (109). - С. 333-340.

6. Коваленко Св.М. Дослідження деяких властивостей субстанцій таурину та тіоктової кислоти з метою створення комбінованого препарату для лікування діабетичних ускладнень / Св.М. Коваленко // Актуальні питання медичної науки та практики. - Запоріжжя, 2012. - № 2 (9). - С. 33-36.

7. Катепсин Д поврежденного миокарда при дисфункции щитовидной и поджелудочной желез / Е.А. Строев, Т.В. Кременецкая, И.В. Матвеева, Е.А. Резанова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 1998. - № 3. - С.15-20.

8. Сучасні аспекти пероральної фармакотерапії цукрового діабету 2 типу / В.П. Черних, Л.М. Малоштан, Н.І. Горбенко [та інш.]. - Харків : Буркун і К, 2010. - 205 с.

9. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes 2008 // Diabetes Care. - 2008. - Vol. 31, Suppl. 1. - P. 12-54.

10. Huizinga M. Weight-loss pharmacotherapy: a brief review / M.Huizinga // Clinical Diabetes. - 2007. - Vol. 25, № 4. - P. 135-140.

11. Melhem M.F. Alpha-lipoic acid attenuates hyperglycemia and prevents glomerular mesangial matrix expansion in diabetes / M.F.Melhem, P.A.Craven, J. Liachenko [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. - 2002. - P. 108-116.

12. Zimmet P. Global and societal implications of the diabetes epidemic / P.Zimmet, K.G.M.M.Alberty, J.Shaw // Nature. - 2001. - Vol. 414. - P.782 - 787.

#### Резюме

**Коваленко Св.Н., Штриголь С.Ю.** Экспериментальное исследование антидиабетической активности таблеток "Тиотарин".

Изучена антидиабетическая активность нового оригинального препарата в форме таблеток "Тиотарин", созданного на основе тиоктовой кислоты и таурина. На основании проведенных исследований установлено, что таблетки "Тиотарин" проявляют слабое сахароснижающее действие на интактных крысах и значительный дозозависимый гипогликемический эффект на модели алоксанового сахарного диабета.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, тиоктовая кислота, таурин, диабетические осложнения, гипогликемическое действие.

#### Резюме

**Коваленко Св.М., Штриголь С.Ю.** Экспериментальное исследование антидиабетической активности таблеток "Тиотарин".

Вивчена антидиабетична активність нового оригінального препарату у формі таблеток "Тиотарин", створеного на основі тіоктової кислоти і таурину. На підставі проведених досліджень встановлено, що чинять слабку цукрознижувальну дію в інтактних щурів та значний дозозалежний гіпоглікемічний ефект на моделі алоксанового цукрового діабету.

**Ключові слова:** цукровий діабет, тіоктова кислота, таурин, діабетичні ускладнення, гіпоглікемічна дія.

#### Summary

**Kovalenko Sv.N, Shtrygol S.Y.** Experimental research of antidiabetic activity of tablets of "Tiotarin".

Studied of antidiabetic activity of new original preparation is conducted in form tablets of "Tiotarin", created on the basis of thioctic acid and taurine. It is set on the basis of the conducted researches, that the tablets of "Tiotarin" show a weak anti-diabetic activity on intact rats and considerable dose-dependent hypoglycaemic effect on the model of alloxan of saccharine diabetes.

**Key words:** saccharine diabetes, thioctic acid, taurine, diabetic complications, hypoglycaemic action.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.В.Д.Лук'яничук