

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ

На правах рукопису

МАЛОШТАН Людмила Миколаївна

*ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ
ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБГРУНТОВАНОЇ
ХІМІОТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ
З ВИКОРИСТАННЯМ ФІТОПРЕПАРАТІВ
НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТІВ ТРАВИ КВАСОЛІ*

/ Експериментальне дослідження /

14. 00. 25 - фармакологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття вченого ступеня
доктора біологічних наук

Харків - 1994

Робота виконана в Українській фармацевтичній академії

Науковий консультант :

академік АНУ, доктор
медичних наук, професор

І.Л. ДИМІЙ

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук,
професор

С.М. ДРОГОВИЗ

доктор медичних наук,
професор

В.М. ХВОРОСТИНКА

доктор біологічних наук,
професор

В.І. ЛУГОВИЙ

Ведуча організація: Український НДІ фармакотерапії ендокринних

ЛНБ України ім. В. Стефаника



00801453 (L)

_____ 1994р у _____ годин

на засіданні спеціалізованої ради Д. 02.16.01

Української фармацевтичної академії, за адресою: .

310002, Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна познайомитися у бібліотеці УкрФА

Автореферат розіслано "____" _____ 1994 р.

Вчений секретар
спеціалізованої ради
доктор медичних наук

С.Б. Попов

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В цей час проблема створення нових високо-ефективних лікарських засобів для лікування порулень обміну речовин є дуже актуальною.

В сучасній номенклатурі протидіабетичних засобів все частіше використовуються препарати, які здатні одночасно нормалізувати глікемію та корегувати патогенетичні ефекти ускладнень, які супроводжують цукровий діабет.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, 50% хворих Інсулінзалежним діабетом помирають від нефропатії і стільки ж хворих Інсуліннезалежним діабетом - від ішемічної хвороби серця. Ретинопатії є другою причиною сліпоти у хворих діабетом середнього та літнього віку. Діабетична стопа стає причиною половини випадків нетравматичних ампутацій / Е.С. Жданова та Інш., 1990/.

Традиційне лікування Інсуліном хворих цукровим діабетом в основному використовується при I типі - Інсулінзалежному діабеті. При цьому Інсулін, знімаючи гіперглікемію, здатний сам викликати у хворих ліподистрофію, алергічні реакції, ангіопатії /А.С.Ефимов та Інш., 1983/.

При II типі Інсуліннезалежного діабету широко застосовуються синтетичні засоби- похідні сульфанілсечовини та бігуаніди.

Загальноприйнято, що похідні сульфанілсечовини підвищують секрецію Інсуліну бета-клітинами підшлункової залози, посилюють дію екзогенного Інсуліну / В.А. Макаров та Інш., 1991/.

На думку ряду дослідників, гіпоглікемічний ефект їх зумовлений впливом на рецепторному та пострецепторному рівні, проте вживання цієї групи препаратів обмежене для хворих ожирінням, а також зі схильністю до кетоацидозу. Крім цього похідні сульфанілсечовини викликають гіпонатріємію, не ефективні при лікуванні ускладнень,

визваних цукровим діабетом, зокрема ангіопатій, визивають сульфамідорезистентність /В.М. Панькин та Інш., 1992/.

Бігуаніди призначають хворим, в основному при резистентності до сульфамідамідів та зі схильністю до ожиріння, проте застосування їх викликає захворювання серцево-судинної системи. Говорячи про токсичність, треба відзначити, що бігуаніди володіють властивістю викликати лактацидоз, кетоацидоз у діабетичних хворих, протипоказано їх використання при захворюваннях печінки, нирок, гострих інфекційних захворюваннях, вагітності /А.Г. Назовецький та Інш., 1987/.

Все це визначає необхідність розробки комплексної терапії та профілактики цукрового діабету з використанням ефективних препаратів етіотропного, патогенетичного та симптоматичного призначення, здатних попереджувати або компенсувати інсулінозалежність, забезпечити клінічну ремісію, а також можливість виникнення ускладнень.

В цьому плані особливу увагу привертають рослинні препарати інсуліноподібної дії. Біологічно активні речовини рослинного походження на відміну від синтетичних препаратів добре знешкоджуються, виводяться з організму. Це забезпечує їх меншу токсичність. Як правило, вони не володіють канцерогенною, мутагенною та ембріогенною дією.

Препарати рослинного походження, виділені та очищені від токсичних речовин, менш алергічні, ніж синтетичні, що надзвичайно важливо при існуючій тенденції до росту лікарських хвороб. У зв'язку з цим, вивчення фітопрепаратів перспективне для практичної медицини як з метою виявлення лікарських рослин, які активно впливають на метаболічні процеси для попередження ускладнень цукрового діабету, так і для створення нових фітопрепаратів, здатних підсилювати дію сульфамідамідів та потенціювати ефект інсуліну,

тим самим знижуючи дозу останнього, що дуже важливо при такому довгочасно триваючому хронічному захворюванні, як цукровий діабет.

Мета роботи. Фармакологічно охарактеризувати гіпоглікемічний потенціал рослинного комплексу трави квасолі та його лікарських форм: гранул та ліпосом, визначити перспективність в арсеналі вітчизняних гіпоглікемічних засобів, встановити перевагу перед препаратами порівняння.

Для досягнення поставленої мети сформульовані завдання дослідження: науково обґрунтувати склад та технологію ліпосомальної форми гліфасома.

Вивчити гіпоглікемічну активність гліфасома у порівняльному аспекті з гранулами гліфазину та глібенкламіда.

Дослідити фармакокінетичні особливості гіпоглікемічних препаратів; з'ясувати вплив їх на секреторну здібність бета-клітин, на антиінсулінову гіперглікемію, а також на деякі показники вуглеводного обміну в нормі та при експериментальному діабеті.

Вивчити в порівняльному аспекті лікувальний ефект гранул гліфазину і ліпосом гліфасому при ускладненому цукровому діабеті в досліді. З'ясувати вплив гіпоглікемічних препаратів на ліпідний обмін та сорбітоловий шлях утилізації глюкози при цукровому діабеті.

Встановити вплив гліфазина та гліфасома на дихальну і метаболічну активність ізольованих гепатоцитів.

Вивчити імуностимулюючий ефект гліфазина та гліфасома в нормі і при експериментальному діабеті.

Розробити нормативно-технічну документацію на запропоновану ліпосомальну форму і рекомендації по їх практичному використанню.

Наукова новизна та теоретична значність. Вперше одержана і фармакологічно охарактеризована ліпосомальна форма гіпоглікемічного препарату та визначені її переваги, які складаються з під-

видення рівня активності, пролонгації її та направленості фармакодинаміки.

Вивчені механізми гіпоглікемічної дії двох нових лікарських форм - гранул гліфазина і ліпосом гліфасома, які одержані з трави квасолі звичайної.

Встановлено, що гранули гліфазина та ліпосоми гліфасома чинять безпосередній вплив на вуглеводний обмін і підсилюють гліколіз, глікогенутворюючу функцію печінки, знижують активність ферментів глікогеногенеза у тварин з експериментальним діабетом.

Вперше показано, що обидва препарати з різним ступенем активності впливають побічно на зменшення розвитку мікроангіопатій у тварин з алоксановим діабетом, за рахунок відновлення ліпідного обміну: зменшення кетонів, холестерину, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, а також перекисного окислення ліпідів та збільшення активності сорбітолдегідрогенази в сироватці крові.

Встановлено, що гліфазин та гліфасом стимулюють дихальну активність ізольованих гепатоцитів, активують К-, Іа-АТФазну систему мембран гепатоцитів, стимулюють гліколіз в клітинах в умовах експериментального діабету.

Був вивчений імуностимулюючий ефект гліфазина та гліфасома. Виявлено стимулюючий вплив препаратів на клітинний імунітет у інтактних та діабетичних тварин. Про вплив препаратів на гуморальний імунітет свідчить зниження рівня ЦІК у сироватці крові діабетичних тварин.

Гліфазин та гліфасом мають вплив на фагоцитарну активність, тим самим попереджуючи розвиток діабетичних мікроангіопатій.

Практична значність і упровадження результатів дослідів.

Лікарська форма гранули гліфазина проходить клінічні дослідження в клініках України, а на ліпосомальну форму - гліфасом нами

розроблена нормативно-технічна документація по доклінічному дослідженню препарата.

Згідно доклінічних обслідувань та результатів першого етапу клінічних дослідів, гліфазин є ефективним гіпоглікемічним препаратом, здатним забезпечити патогенетичний ефект при лікуванні цукрового діабету II типу, попереджування формування Інсулінозалежності та розвитку ангіопатій у хворих цукровим діабетом.

Експериментальні дослідження показали, що ліпосоми гліфасома є оригінальним гіпоглікемічним препаратом, що володіє вираженою гіпоглікемічною, гіполіпідемічною та Імуностимулюючою активністю і може бути рекомендований для лікування Інсулінозалежного діабету зі схильністю до кетоацидозу та розвитком мікроангіопатій.

Апробація роботи. Основні питання дисертаційної роботи закладені на Всесоюзній науково-технічній конференції /Харків, 1990 р./, II Міжнародній конференції "Успіхи кріобіології та кріомедицини" /Харків, 1992р. /, Республіканські наукові конференції "Реалізація наукових досягнень в практичній фармації" /Харків, 1991р. /, науково-практичній конференції /Харків, 1992р. /, Всесоюзній конференції "Створення лікарських засобів" /Купавна, 1992р. /, міжнародній конференції "Актуальні питання мікробіології, епідеміологічних та Імунологічних захворювань" /Харків, 1993 р./.

Публікації. По темі дисертації опубліковано 40 наукових робіт.

Зв'язок завдань дослідження з проблемним планом фармацевтичних наук. Дисертація на робота виконана відповідно проблемі фармація науковій Раді № 10 "Фармакологія та фармація ВН ІО. 00. 0039.91 " Розробка методологічної концепції біологічного обґрунтування прогнозування та оцінки фармакотерапевтичних властивостей нових субстанцій, препаратів та лікарських форм".

Зміст дисертації. Дисертація викладена на 217 сторінках машинописного тексту, яка включає 27 таблиць, 40 малюнків та мікрофотографії, складається зі вступу, огляду літератури, розділу, який присвячений матеріалам та методам, що були використані у роботі, 5 розділів власних досліджень, обґрунтування результатів та висновків. Бібліографічний вказівник охоплює 251 найменування, в тому числі 95 закардонних авторів.

Основні положення, які підлягають розгляданню та захисту.

1. Гіпоглікемічна активність двох лікарських форм, які одержані різними технологічними способами.
2. Вплив гліфасома і гліфазина на вуглеводний обмін.
3. Вплив гліфасома і гліфазина на ліпідний обмін.
4. Вплив рослинних препаратів на дихальну активність та метаболічні внутрішньоклітинні процеси в ізольованих гепатоцитах.
5. Імунологічна дія гліфасома і гліфазина, які сприяють попередженню ангіопатії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Вивчення гіпоглікемічної активності екстрактів та фармакодинамічних особливостей двох нових фітопрепаратів - гліфазина і гліфасома, одержаних з рослинного комплексу трави квасолі різними технологічними способами, проведено на 112 кроліках породи шиншила, масою 2,0-3,0 кг, 800 білих безпородних пацюках, масою 160-240г та білих мишах масою 18-20г.

Ліпосомальну форму - гліфасом досліджували в ефективній дозі 10 мг/кг, гранульовану форму - гліфазин в дозі 50мг/кг.

Як еталонний препарат, використовували глібенкламід в дозі 5мг/кг маси тварин.

Для з'ясування механізму дії препаратів на секреторну здібність бета-клітин Інсулярного апарату, проводили тест толерантності до

глюкози, що створювався глюкозним навантаженням /О.Д. Кушманова та Інш., 1974/, використовували метод блокади бета-адренорецепторів Інсулярного апарата /С.Г. Генес та Інш., 1972/, викликали у кроликів гостру Інсулінову недостатність, введенням антиІнсулінової сироватки /С.Г. Генес та Інш., 1973/.

Проведені дослідження впливу гліфазина та гліфасома на показники вуглеводного обміну в нормі та на моделі експериментального діабету у пацюків.

Цукровий діабет викликали внутрішньобрюшинним введенням алоксана в дозі 150 мг/кг /А.С. Браславский, 1978/.

Були проведені дві серії дослідів. В першій серії використовували Інтактних тварин та тварин, що одержували гліфазин і гліфасом. У другій серії- використовували діабетичних тварин, які одержували препарати і тварин, які не піддавали лікуванню. Через 10 днів після лікування фітопрепаратами, пацюків декапітували, витягували печінку та визначали в ній кількість глікогену /М.А. Прохорова та Інш. 1965/, ключовий фермент гліколіза - гексокіназу /Bergmeyer H.W.et. 1974/, два ключових фермента глюконеогенеза - глюкозо-6-фосфатазу / Swanson M, 1950/ та фруктозо 1,6- дифосфатазу /Paketa R., Fogell, 1965/.

Для того, щоб встановити як впливає гліфазин та гліфасом на ліпідний обмін, а також на Інсулінонезалежний сорбітоловий шлях були вивчені в хронічному експерименті / протягом 21 доби/ наступні показники: концентрація глюкози в крові, кетонів тіла / І Тодоров., 1968/, ліпопротеїнові комплекси нозької / ЛПНЦ/ та дуже низької щільності / ЛПОНЦ/ /Е.А. Строев та Інш., 1986/, перекисне окислення ліпідів / ПОЛ/ Ю.А. Владимиров та Інш., 1972/, холестериновий обмін, активність сорбітолдегідрогенази в сироватці крові у тварин з експериментальним алоксановим діабетом /Н.А. Алмагамбетова та Інш., 1990/.

Дані біохімічних досліджень крові порівнювали з даними патоморфологічних досліджень, які були проведені в Інституті ортопедії та травматології в лабораторії гістології /зав. лаб. д.м.н., Н.В. Дедух/.

При вивченні фармакодинамічних особливостей гліфасома і гліфазина на клітинному рівні, як об'єкт дослідження, використовували гепатоцити пацюків, виділені неферментним методом з використанням ЕДТА та вібрації /А.Ю. Петренко та Інш., 1989/. "Діабетичні" гепатоцити були одержані тим же методом з врахуванням попереднього введення тваринам алоксану в дозі 150 мг/кг маси тварин. Щодраунок клітин проводили в камері Горяєва. Життєздатність одержаної суспензії визначали по виключенню 0,3% розчину трипанового синього після інкубації гепатоцитів протягом 5-10 хв.

Швидкість гліколізу визначали по різниці швидкості вивільнення глюкози в присутності і відсутності субстратів гліколізу McCune S.A al.1981/.

Дихальну активність визначали при інкубації гепатоцитів в ячейці об'ємом 1 мл при 37 С змішуванні в Кребс-Гензелейт фосфатному буфері за допомогою закритого кисневочутливого електроду /Blumenthal S. 1979/.

Дослідження були проведені на базі Інститута Кріобіології та кріомедицини АН України, в лаб. біохімії /зав. лаб. член кор.д.м.н. Білоус А.М./.

Були визначені імунологічні властивості гранульованої форми гліфазина та гліпосомальної- гліфасома.

Клітинну ланку захисту характеризували показники реакції blastної трансформації лімфоцитів /РЕТЛ/ та розеткоутворення /Е-РОК/ субпопуляції Т-лімфоцитів, фагоцитарна активність, гуморальну- рівні циркулюючих імунних комплексів /ЦІК/ та імуноглобулінів основних

класів /ІС А, М, С / сироватки крові.

РЕТІ проводили по модифікованому методу Адлера /Agler S.et.a1976/, який базується на включенні в ДНК лімфоцитів тимідина, поміченого тритієм.

Кількість Т-лімфоцитів визначали за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами барана /Е-РОК / Р.В. Петров та Інл., 1988/.

Фагоцитарну активність вивчали на білих мишах. При цьому був вивчений вплив гіпоглікемічних препаратів гліфазина та гліфасома на стимуляцію фагоцитарної активності перитонеальних макрофагів білих мишей у відношенні тест-штаму стафілококка "209" /Е.С. Гуляева, 1988/.

Рівні Імуноглобулінів А, М, С в сироватці крові пацків визначали методом простої радіальної Імунодифузії по /Мансіні, 1970/, використовували для цього моноспецифічні сироватки проти сировоточних Імуноглобулінів.

Склад циркулюючих Імунних комплексів /ЦІК- виявляли методом преципітації 3,5% поліетиленгліколем / ПЕГ/.

Усі дані оброблялись методом варіаційної статистики /О.П. Мінцер та Інш., 1982/.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

На кафедрі фармакогнозії професором Ковальовим В.М. та доцентом Дігтярьовим В.І. була розроблена гранульована форма екстракту трави квасолі, а нами - на кафедрі фізіології Укр СА були проведені фармакологічні дослідження гранул гліфазина та ліпосом гліфасома.

За допомогою порівнювочої характеристики гіпоглікемічної активності двох лікарських форм встановлено, що ліпосоми гліфасома в дозі 10 мг/кг перевищували по активності гранули гліфазина і володіли більш пролонгованим ефектом.

Таку фармакологічну перевагу можна пояснити технологічною особливістю ліпосомальної форми. Оскільки ліпосоми забезпечують нап-

равлену фармакодинаміку в організмі з поступовим розподіленням в органах і тканинах, зберігають включений препарат від ферментативного та імунологічного контролю, а також за рахунок ендцитоза або прямого злиття з мембранами клітин-мішеней доставляють препарат безпосередньо вазону патологічного вогнища.

При вивченні фармакодинамічних особливостей гранул гліфазина і ліпосом гліфасома встановлено, що гранули гліфазина не впливають на секреторну функцію бета клітин підшлункової залози і поступають по цьому показнику глібенкламіду. Про це свідчать експерименти з глюкозним навантаженням і бета-адреноблокаторами. В той же час гліфазин проявляє яскраво виражений гіпоглікемічний ефект на тлі зв'язаного ендогенного Інсуліна /мал.І/, що можна пояснити перешкодою до утворення імунних комплексів з Інсуліном. При цьому не виключається можливість впливу гліфазина на міжпанкреатичні механізми утилізації глюкози.

Гліфазин проявляє аналогічний гіпоглікемічний ефект порівняно з глібенкламідом в Інсулінонезалежних тканинах.

У тварин з експериментальним алоксановим діабетом гліфазин підсилює гліколіз, глікогенутворюючу функцію печінки та знижує глюконеогенез.

Аналіз порівняльних даних двох лікарських форм - гліфазина і гліфасома - показав, що гліфасом в дозі в 5 раз меншій проявляє більш виражений гіпоглікемічний ефект, ніж гранули гліфазина на експериментальних моделях цукрового діабета. Так, гліфасом знижує гіперглікемію на тлі блокади бета-рецепторів, що можна пояснити існуванням інших механізмів утилізації глюкози. Наприклад, вплив гліфасома на Інсулінчутливі рецептори для утилізації глюкози, а також впливом його на Інсулінозалежні шляхи утилізації глюкози: глюкуроновий або сорбітоловий.

В досліді з імунізацією тварин антиінсуліновою сироваткою гліфа-

сом проявив більш виражений гіпоглікемічний ефект, порівняно з гранулами, що проявилось нормалізацією гіперглікемії вже через чотири години після введення гліфазому / мал. 1/.

Оптимізація лікарської форми показала, що гліфазом проявляє більш виражений гіпоглікемічний ефект в умовах алоксанового діабету, впливаючи на показники вуглеводного обміну- гліколіз, глюко-неогенез, глікогенез / табл. 1/.

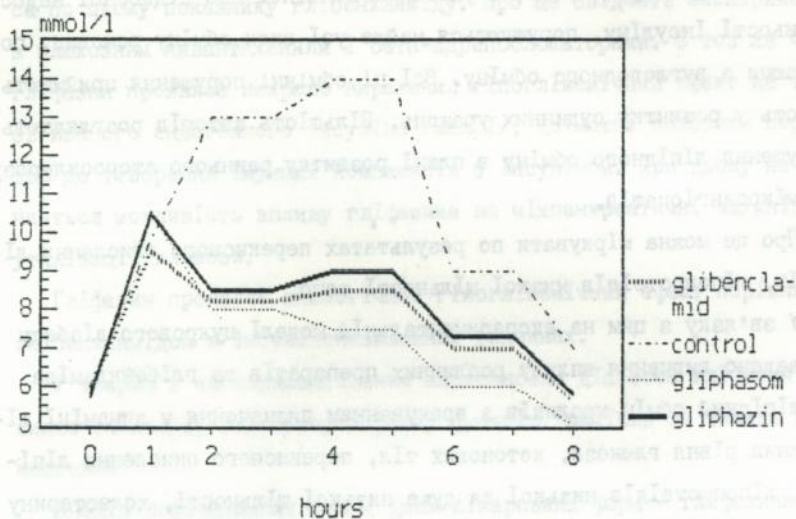
При цукровому діабеті, в умовах абсолютної або відносної недостатності Інсуліну, порушуються майже усі види обміну речовин, починаючи з вуглеводного обміну. Всі ці обмінні порушення приймають участь у розвитку судинних уражень. Більшість авторів розглядають порушення ліпідного обміну в плані розвитку раннього атеросклерозу та мікроангіопатії.

Про це можна міркувати по результатах перекисного окислення ліпідів, ліпопротеїдів низької щільності тощо.

У зв'язку з цим на експериментальній моделі цукрового діабету проведено вивчення впливу рослинних препаратів та глібенкламіда на ліпідний обмін кроликів з врахуванням визначення у динаміці лікування рівня глюкози, кетонів тїл, перекисного окислення ліпідів, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, холестерину у сироватці крові.

В комплексному оцінюванні гіпоглікемічної дії порівнювальних препаратів особливе значення належить їх здатності до нормалізації ацето-ацетата у крові. У зв'язку з цим при врахуванні зміни даних показників в динаміці лікування з модельованим цукровим діабетом встановлено, що обидва препарати- гранули гліфазина та глібенкламід володіють принциповою здатністю відновлювати функцію цього компонента загального ліпідного обміну.

Отже, експериментально встановлено, що в фармакологічних механізмах гіпоглікемічної дії гліфазина, певне значення належить його здатності впливати на процес окислення кетонів тїл /мал. 2/.



Мал.І. Вплив гіпоглікемічних препаратів на глікемію, викликану введенням антиінсулінової сироватки /АІС/

Таблиця I

Вплив гіпоглікемічних препаратів на активність
ферментів гліколізу та глікогеногенезу

Досліджувані показники	Гексокіназа Мкмоль/г тканини у хвилину	Глюкозо-6-фосфатаза Мкмоль/г тканини у хвил.	Фруктозо-1,6-дифосфатаза Мкмоль/г тканини у хвил.
Контроль	0,570 ± 0,042	3,0 ± 0,15	3,67 ± 0,24
Діабет	0,201 ± 0,014 ^x	6,23 ± 0,95 ^x	8,50 ± 0,27 ^x
Гліфазин + Ін-тактні твар.	0,428 ± 0,090	3,37 ± 0,18	3,74 ± 0,40
Гліфазин + Діабетичні твар.	0,615 ± 0,046 ^{xx}	3,03 ± 0,81 ^{xx}	3,88 ± 0,27 ^{xx}
Гліфасом + Ін-тактні твар.	0,510 ± 0,03	3,15 ± 0,50	3,25 ± 0,33
Гліфасом + Діабетичні твар.	0,690 ± 0,035 ^{xx}	3,5 ± 0,51 ^{xx}	4,05 ± 0,33 ^{xx}
Глібенкламід + Ін-тактні твар.	0,501 ± 0,023	3,2 ± 0,18	3,82 ± 0,28
Глібенкламід + Діабетичні твар.	0,495 ± 0,035 ^{xx}	4,90 ± 0,81	6,3 ± 0,95

x - Статистична різниця у порівнянні з контролем

xx - " - " - у порівнянні з діабетичними тваринами

В продовження обґрунтування гіпоглікемічної дії в порівнюваль-
ному аспекті гранул гліфазина та глібенкламіда, вивчено їх вплив на
ліпопротеїнові комплекси з низькою щільністю - бета-ліпопротеїди
та пре-бета-ліпопротеїди, оскільки вони являють собою головний хо-
лестериннесучий клас ліпопротеїдів людини / мал. 2а/.

Експериментально встановлений терапевтичний ефект гліфазина на
вміст ліпопротеїдних комплексів у сироватці крові.

Глібенкламід не мав прямого впливу на рівень ліпідів низької та
дуже низької щільності.

Встановлено було, що гранули гліфазина більш активно впливають
на холестериновий обмін у тварин з експериментальним діабетом, ніж
глібенкламід / мал. 2/.

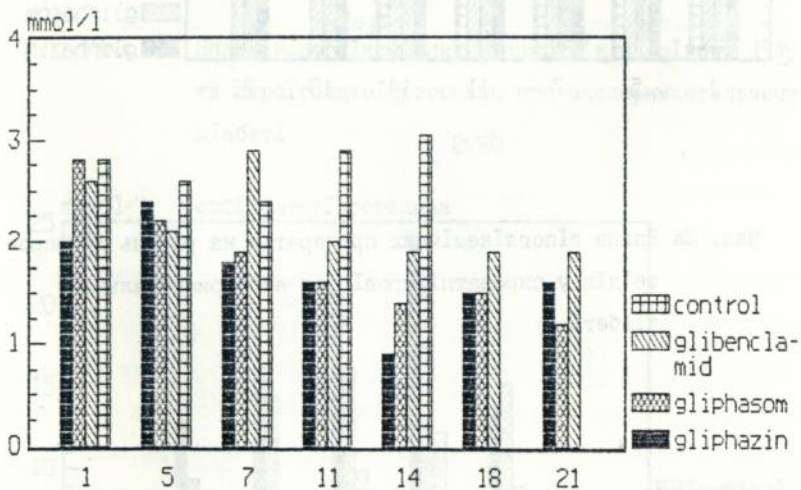
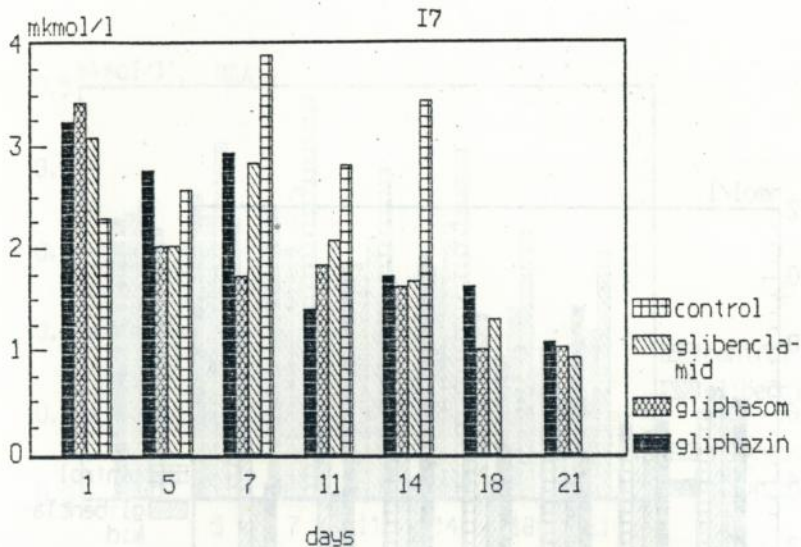
Такіж дані, отримані по відновленню рівня перекисного окислення
ліпідів під впливом гліфазина та глібенкламіда, де лікувальний ефект
проявляється значно сильніше під впливом гліфазина, ніж після те-
рапії глібенкламідом.

При вивченні впливу гіпоглікемічних препаратів на активність
сорбітолдегідрогенази / СДГ/ встановлено, що гліфазин підсилює ак-
тивність СДГ у сироватці крові діабетичних тварин, майже у 12 ра-
зів порівняно з контрольними діабетичними тваринами і нормалізує
її до кінця експерименту / мал. 2б/.

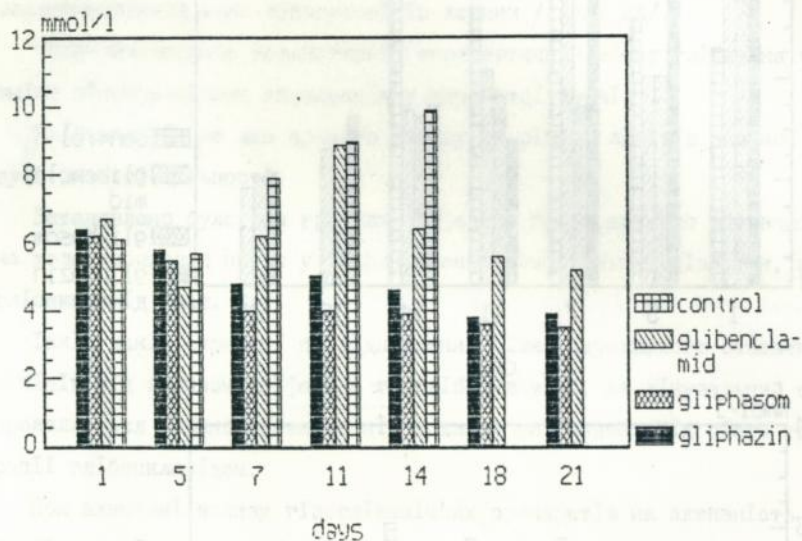
Судячи з усього, гліфазин збільшує перехід сорбітола у фруктозу
в крові у кроликів при порушенні утилізації глюкози в інсуліннеза-
лежних тканинах при цукровому діабеті.

Гранули гліфазина можуть опосередньо впливати на сорбітоловий
шлях, змінюючи ацетонові тіла та ліпопротеїнові комплекси у крові.

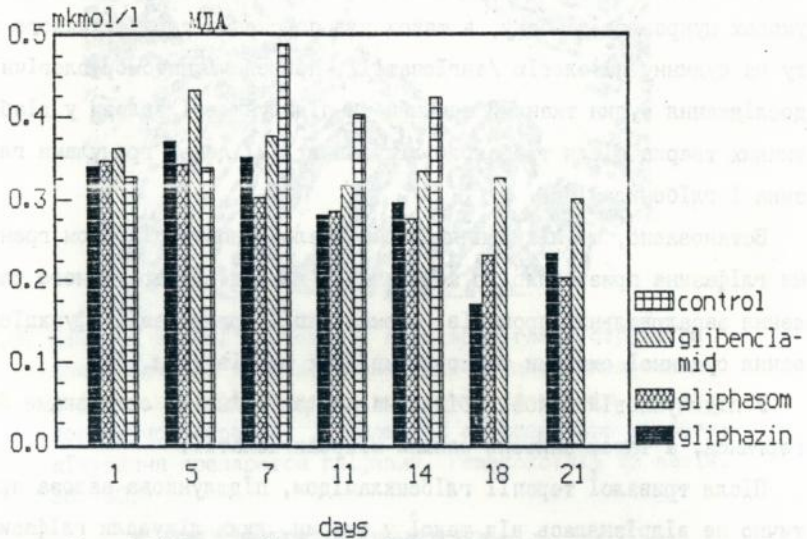
В той же час за даними ряду авторів у тварин з алоксановим діабетом
підвищується вміст в крові фруктози та активність сорбітолде-
гідрогенази, що корелює зі ступенем судинних уражень /А.С.В'їмов,



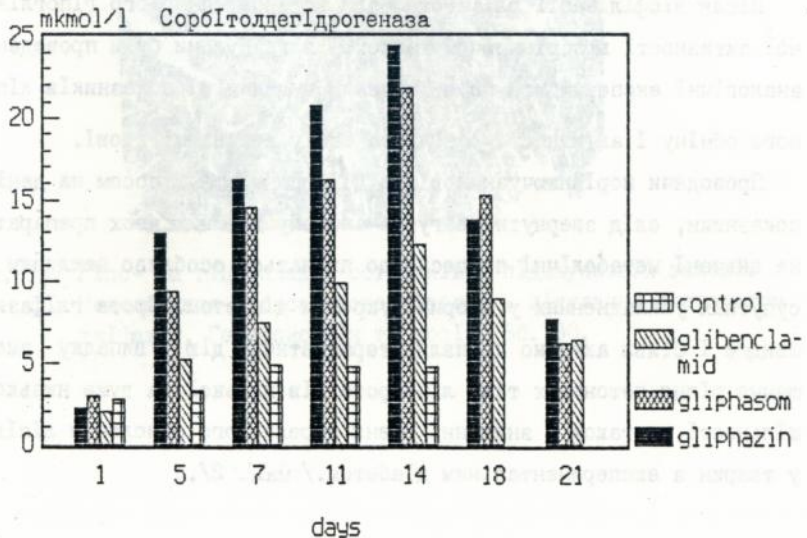
Мал.2 Вплив гіпоглікемічних препаратів на рівень кетонів та холестерину у сироватці крові при експериментальному діабеті



Мал. 2а Вплив гіпоглікемічних препаратів на рівень ліпопротеїдів у сироватці крові при експериментальному діабеті



Мал.26/ Вплив гіпоглікемічних препаратів на рівень МДА та сорбітолдегідрогенази при експериментальному діабеті



1990/.

Для з'ясування ролі гліфазина в цьому метаболічному процесі в умовах цукрового діабету, а також для пояснення терапевтичного ефекту на судинну патологію /ангіопатії/, проведені патоморфологічні дослідження судин тканини печінки та підшлункової залози у діабетичних тварин після тривалого лікування / 21 день / гранулами гліфазина і глібенкламідом.

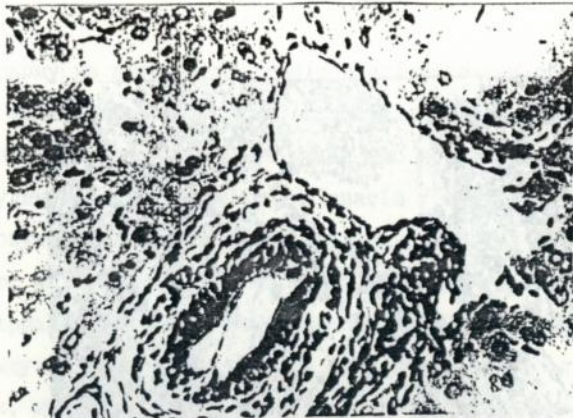
Встановлено, що лікування тварин з алоксановим діабетом гранулами гліфазина призводило до посилення в печінці репаративного та зниження запалювальних процесів, нормалізації організації і функціонування судинної системи та жовчовивідних шляхів /мал. 3/.

У підшлунковій залозі збільшена площа, займаема островами Лангерганса, а також зникли ознаки мікроангіопатії.

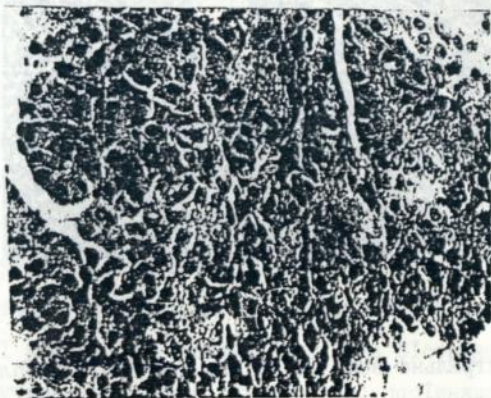
Після тривалої терапії глібенкламідом, підшлункова залоза практично не відрізнялась від такої у тварин, яких лікували гліфазином. Тільки в паренхимі печінки було відмічено підвищену кількість судин з ознаками мікроангіопатії та збільшений об'єм площі ацинусів з зниженою густиною клітин /мал. 4/.

Після ліофілізації гліфасома, для встановлення його гіпоглікемічної активності в порівнюючому аспекті з гранулами були проведені аналогічні експерименти по визначенню в динаміці показників ліпідного обміну і активності фермента СДГ у сироватці крові.

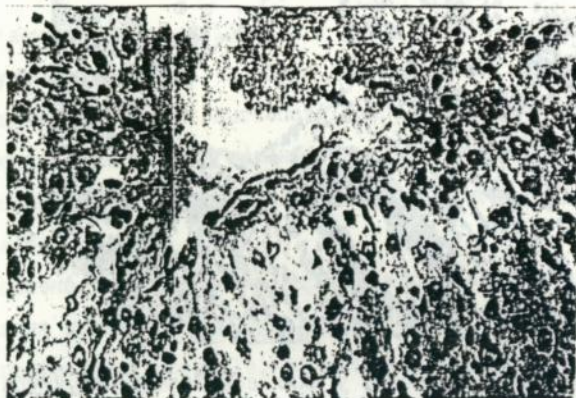
Проводячи порівнювальну аналогію в дії гранул та ліпосом на дані показники, слід звернути увагу на активну дію цих двох препаратів на вивчені метаболічні процеси, що являється особливо важливим при супутніх ускладненнях у хворих цукровим діабетом. Проте гліфазин і швидше і більш активно проявляв терапевтичну дію у випадку зменшення рівня кетонів, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, а також в зниженні рівня перекисного окислення ліпідів у тварин з експериментальним діабетом. /мал. 2/.



Мал. 3. Вена та жовчні протоки, у яких зберіглася структура призматичного епітелію. Невеликі по площі лімфомакрофагальні інфільтрати. Двойдерні гепатоцити поблизу портального тракта. Моделювання алоксанового діабету + лікування препаратом гліфазин. Гематоксілін та еозин. 36. 30.



Мал. 3а. Гіпо- та гіперплазія острівків у підшлунковій залозі. Моделювання алоксанового діабету + лікування препаратом гліфазин. Гематоксілін та еозин. 36. 30.



Мал.4 а,б/ Центральна вена заповнена плазмою. Портальний тракт печінки. Вена та жовчні протоки з десквамированим епітелієм. Невеликі вогнища лімфомакрофагальних інфільтратів. Моделування алоксанового діабету і лікування препаратом глібенкламід. Гематоксилін та еозин 36.80.

При цьому на активність сорбітолдегідрогенази обидва препарати мали майже однаковий вплив, що підтвердилось даними патоморфологічних досліджень, які свідчать про нормалізацію функціонування судин та зниження мікроангіопатій / мал. 5/.

Враховуючи ту обставину, що гранули гліфазина вводили в дозі 50 мг/кг, а ліпосоми в дозі в 5 разів меншій - 10 мг/кг, при цьому фармакологічний ефект гліфасома не тільки зберігався, але й перевищував ефект гліфазина по ряду параметрів, слід зробити висновок, що модифікація препарату дозволила посилити гіпоглікемічний та гіполіпідемічний ефекти, а також зменшити дозу гліфасома, що безсумнівно важливо в економічному плані. Все це дозволяє зробити висновок, що гліфасом являється найбільш перспективною лікарською формою для лікування хворих не тільки цукровим діабетом, але й ускладненнями, викликаними цим ендокринологічним захворюванням.

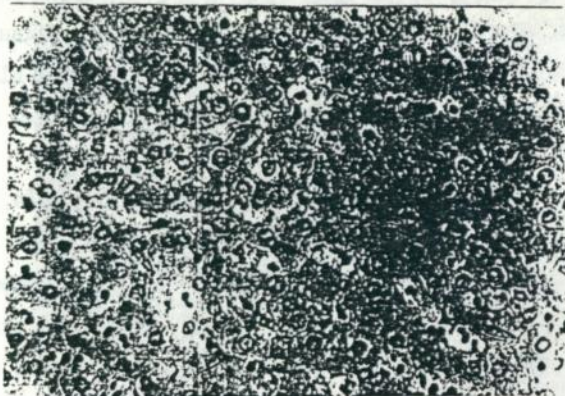
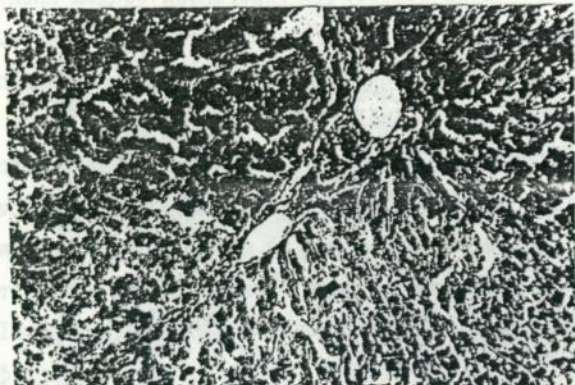
Наступним етапом дослідження явилось вивчення механізмів дії рослинних гіпоглікемічних засобів на клітинному рівні.

Оскільки основним місцем протікання реакції бласттрансформації та метаболізма вуглеводів являються паренхиматозні клітини печінки, поглинаючі лікарські препарати, ці клітини служать одночасно первинним і наступним місцем їх дії.

Використання ізольованих гепатоцитів як моделі для вивчення специфічної активності, токсичної дії та біотрансформації лікарських сполучень забезпечує ряд переваг, порівняно з іншими: тканинними гомогенатами, субклітинними структурами, середовищами, перфузною печінкою.

Експериментально досліджені: дихальна активність, метаболізм вуглеводів та енергетичний стан ізольованих гепатоцитів пацків в нормі і при діабеті.

Гранули гліфазина і ліпосоми гліфасома добавляли в суспензію ізольованих гепатоцитів в концентраціях 0,5-4,0 мг/млн



Мал. 5. Печінкові трабекули з непорушеною структурою, вільним міжклітинним простіром без інфільтрації формених елементів крові. Ознаки запалення та гіпердістрофії відсутні. В зоні триади знайдені просвіти судин і жовчних протоків, вільних від секрету та формених елементів крові. Залишкові накопичення лімфоцитів і макрофагів. Моделювання алоксанового діабету + лікування препаратом гліфасом

Гематоксілін і еозин. а) Зб. 80; б) Зб. 240

клітин.

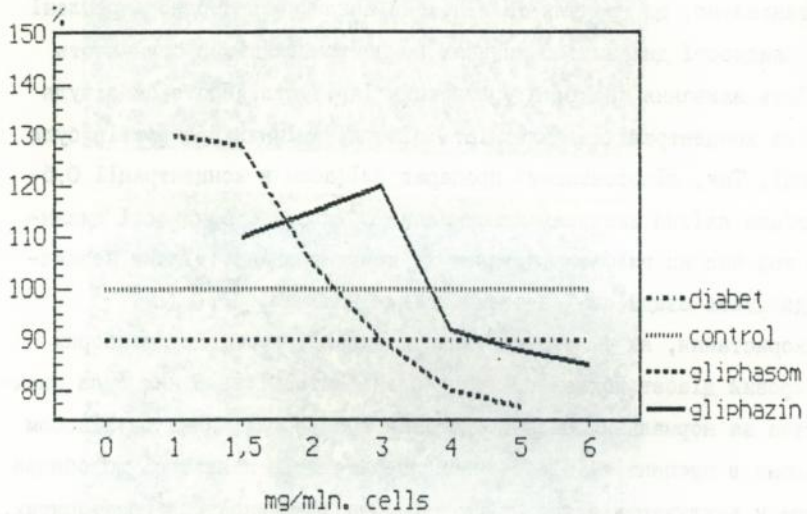
Інтегральним показником морфо-функціонального стану гепатоцитів являється швидкість дихання. З одного боку вона відображає життєздатність клітин, а з іншого - дозволяє оцінити енергетичний стан клітин, включаючи інтенсивність як систем, що приймають участь в генерації енергії, так і її живаючих.

Встановлено, що гранули та ліпосоми викликають неоднаправлені зміни швидкості дихання. В низьких концентраціях вони стимулюють швидкість вживання кисню, а у високих - інгібують. Проте амплітуда зміни та концентраційна залежність гіпоглікемічних препаратів були відмінні. Так, ліпосомальний препарат гліфасом в концентрації 0,5-1,0 мг/млн клітин викликав максимальне збільшення швидкості дихання, в той час як гліфазин, в таких же концентраціях, тільки незначно підвищував швидкість ендogenous дихання/млн. 6/.

Використання, як експериментальної моделі, гепатоцитів хворих на цукровий діабет показало, що дихальна активність в них була значно нижча за нормальний рівень. Додавання гранул гліфазина та ліпосом гліфасома в суспензію "діабетичних" гепатоцитів показало, що обидва препарати викликають відновлення дихальної активності в гепатоцитах.

Як вказувалося вище, дихальна активність залежить від цілісності плазматичної мембрани клітин, тому був вивчений стан плазматичної мембрани клітин в ході ізометричної інкубації в фізіологічному розчині. Для цього використовувався підхід, що включає візуальне спостереження за морфологією клітин у світовому мікроскопі, а також забарвника трипанового синього.

Було встановлено, що обидва препарати мають токсичну дію на клітини печінки. Гранули гліфазина в концентрації 6,0 мг/млн клітин викликали 100% загибель гепатоцитів, а гліфасом в аналогічній концентрації не впливав на життєздатність клітинної суспензії. При перевищенні цієї концентрації спостерігалися такі ж зміни, як і для



Мал.6. Вплив гліфасома та гліфазина на швидкість ендогенного дихання Ізольованих гепатоцитів пацюків

препарата гліфазин. Це дозволило визначити на клітинному рівні уявну LD_{50} . Для гліфазина вона складала 5,8 мг/млн клітин, а для гліфасома - 7,8 мг/млн клітин відповідно.

Враховуючи Існування Існої кореляції між зниженням швидкості ендогенного дихання та кількістю загиблих клітин, можна припустити, що зниження дихальної активності гепатоцитів у присутності високих концентрацій препаратів зумовлено пошкодженням плазматичної мембрани клітини.

Збільшення дихальної активності при використанні низьких концентрацій препаратів може бути зумовлено цілим рядом факторів: посиленням активності системи, що приймає участь у витраченні АТФ, збільшенням кількості субстратів, доступних для окислення в мітохондріях, роз'єднанням окислювального фосфорилювання тощо.

У зв'язку з цим були проведені дослідження з роз'єднанням окислювального фосфорилювання 2,4-динітрофенолом /ДНФ/, який, з одного боку, дозволяє оцінити ступень супряження окислювального фосфорилювання, а з іншого - співвідношення АТФ-вживаючих та АТФ-генеруючих систем.

При цьому враховано, що з одного боку, фосфорилювання АДФ супряжене з диханням і являє собою механізм аеробного добування енергії із поживних речовин, а з іншого - окислювальне фосфорилювання і дихання можна відокремити за допомогою специфічних агентів, зокрема, 2,4-динітрофенола. В його присутності дихання може навіть посилюватися, але при цьому не проходить фосфорилювання АДФ до АТФ. Цей факт може відіграти велику роль при вивченні обміну енергії в клітинах.

Одержані результати можна пояснити наступним чином. Той факт, що до додавання 2,4-динітрофенола препарат гліфасом і гліфазин стимулювали дихання Інтакtnих гепатоцитів, може свідчити, що обид-

ва препарати виступали як роз'єднуючі агенти при окислювальному фосфорильванні. На користь цього припущення говорить і той факт, що у склад рослинного комплексу входять кумарини, які володіють здатністю до роз'єднання окислювального фосфорильвання, з Іншого боку те, що гліфазин та гліфасом стимулювали швидкість дихання, може свідчити про підвищення активності систем, вживаючих АТФ. Проте, враховуючи, що препарати стимулюють вживання кисню клітинами і після додавання ДНФ у Інтактних та "діабетичних" гепатоцитах можна припустити, що механізм дії пов'язаний не тільки з роз'єднанням окислювального фосфорильвання і додаткового вживання АТФ, але й збільшенням концентрації мітохондріальних субстратів / табл. 2/.

Враховуючи дані літератури про порушення киснево-транспортної функції крові та гіпоксії тканин при цукровому діабеті, можна зробити висновок про те, що гранульована та ліпосомальна форми рослинного комплексу, стимулюючи дихальну активність в клітинах печінки, знижує тканинну гіпоксію, тим самим перешкоджаючи розвиткові діабетичних ускладнень, зокрема, ангіопатії.

Однією з найбільш вірогідних причин підвищення активності АТФ-вживаючих систем, в умовах Інтактної клітини, являється збільшення активності $\text{Na, K-ATP}^{\text{ази}}$, яка підтримує йонний градієнт на плазматичній мембрані за рахунок енергії АТФ.

За допомогою калія-селективного електрода вдалось показати, що гранули гліфазина та ліпосоми гліфасома містять у своєму складі надлишок вільного калія.

З цього маємо, що йони калія можуть застосовуватися в ряді процесів, що мають життєво важливе значення для роботи клітин, наприклад, для біосинтезу білка, гліколітичних процесів в клітині, а також для виникнення мембранного потенціалу.

Оцінити активність $\text{Na, K-ATP}^{\text{ази}}$ можна по зміні дихання у відпо-

Таблиця 2

Вплив гліфасома та гліфазина на дихальну активність
гепатоцитів пацків

Умови досліджу	Гліфасом, 1мг/млн клітин		Гліфазин, 2мг/млн клітин	
	дихання	% змінювання	дихання	% змінювання
	нмоль кисню/хвилину		млн. клітин	
Контроль	14,5 ± 1,3		13,8 ± 1,4	
ДНФ, 50 мкМ	22,7 ± 1,7 ^x	56	21,8 ± 2,0 ^x	57,9
Препарат	23,5 ± 2,1 ^x	96,5	21,3 ± 2,1 ^x	54
Контроль	14,7 ± 1,6		14,8 ± 1,5	
Препарат	19,8 ± 2,0 ^x	35	16,8 ± 1,6	13,5
ДНФ, 50 мкМ	26,4 ± 2,0 ^x	72	21,5 ± 2,2 ^x	45
Контроль	9,1 ± 1,05		8,9 ± 0,95	
Діабет				
Препарат	12,3 ± 1,2 ^x	35	12,3 ± 1,4 ^x	37
ДНФ, 50 мкМ	13,8 ± 2,3 ^x	106	14,1 ± 1,9 ^x	58

x - Статистична різниця в порівнянні з контролем

xx - Статистична різниця в порівнянні з ДНФ

вІдь на додавлення убаїна -специїчного ІнгІбітора цього фер-
мента.

ОдержанІ результати говорять про те, що гранули гліїазина та
ліпосоми гліїасома впливають на активність Na,K-АТґази, а тому
можуть регулювати мембранний потенціал клітин.

Для перевірки одного Із припущень механІзмів дії гіпогліке-
мічних препаратів досліджували швидкість гліколізу в Ізольованих
Інтакtnих та "діабетичних" гепатоцитах по накопиченню кінцевих
продуктів гІдролІзу - лактата та пірувата.

В ході проведення досліду виявилось, що препарати гліїазин та
гліїасом не впливають на швидкість лактата І пірувата в Інтакtn-
них клітинах, в той час, як у "діабетичних" гепатоцитів, після
додавання препаратів спостерігалася стимуляція гліколітичного
шляху розщеплення глюкози / табл. 3/.

Ці дані показують, що підвищення дихальної активності гепато-
цитів у присутності низьких концентрацій препаратів, залежить
від мітохондрІальних субстратів, здатних окислюватися у дихаль-
ному ланцугу за рахунок активації гліколізу.

Оскільки цукровий діабет, як Імунопатологічний процес у своє-
му патогенезі має прогресуючий розлад факторів неспециїчної ре-
зистентності, Імунореактивності І характеризується як токсико-
алергічний та аутоІмунний процес, здалося цікавим вивчити можли-
вий Імуномодуючий потенціал у гіпоглікемічних препаратів. Для
з'ясування можливого зв'язку між порушенням Імунного статусу та
судинними ураженнями при експериментальному цукровому діабеті, а
також з'ясування механІзму дії гіпоглікемічних препаратів, пов'я-
заних Із впливом на Іх Імунологічні показники в нормі та при ек-
спериментальному діабеті передбачалося вивчення впливу гліїази-
на та гліїасома на фактори неспециїчної резистентності, критері-
ями чого служило дослідження показників фагоцитарної системи, а

Таблиця 3

Вплив гліфасома та гліфазина на вміст лактата і пірувата
в нормі та при експериментальному діабеті

Умови досліду	Вміст субстрата, нмоль/млн клітин					
	піруват		лактат		лактат + піруват	
	Інтакт.	діабет	Інтакт.	діабет	Інтакт.	діабет
Контроль	3,8±0,3	2,9±0,2	22,3±2,1	18,1±2,5	26,1±2,7	21,0±2,75
Гліфасом (0,5 мг) млн.кл.	3,5±0,3	8,7±0,5 ^X	26,3±3,7	28,1±2,9 ^X	29,8±3,2	36,8±3,1 ^X
Гліфасом (2,0 мг) млн.кл.	3,9±0,3	17,9±2,0 ^X	19,9±2,6	22,6±2,7	23,8±2,9	40,5±4,7 ^X
Гліфазин (1,0 мг) млн.кл.	3,9±0,5	4,3±0,6 ^X	25,4±2,6	24,5±2,3	29,3±2,4	28,8±2,7 ^X
Гліфазин (2,0 мг) млн.кл.	3,6±0,4	6,2±0,7 ^X	24,2±2,2	30,1±2,9 ^X	27,8±2,6	36,3±3,6 ^X

x - Статистична різниця в порівнянні з контролем

також Імунореактивності, врахувавши його за тестами клітинного та гуморального Імунітету.

Дані дослідження передбачалося проводити для гліґазина і гліґасома у відношенні контрольних тварин та із стрептозотоциновим цукровим діабетом.

Порівнюючи бласттрансформуючі ефекти гліґазина, гліґасома та ФГА, слід відмітити, що в порівнянні з контрольною групою- ФГА -ці ефекти підвищені до трьох разів.

Отже, можна припустити, що гліґазину та гліґасому, як гіпоглікемічним препаратам, належать Імунопотенціючі ефекти, які спрямовані на регуляцію первинної і вторинної Інтерпретації антигенного стимула.

У наступній серії дослідів, вивчений спрямований вплив гліґазина та гліґасома на кількісні характеристики субпопуляції Т-лімфоцитів та розсеткуотворюючих клітин.

Розглядаючи вплив порівнювальних препаратів на субпопуляцію Т-лімфоцитів, можна зробити висновок, що гліґасом, у більшій мірі ніж гліґазин володіє властивістю стимулювати клітинний Імунітет за рахунок збільшення загальної кількості Т-лімфоцитів.

При дослідженні впливу гліґазина та гліґасома на зміст основних класів Імуноглобулінів /І / у сироватці крові Інтактних та хворих цукровим діабетом пацюків встановлено, що обидва препарати проявляють чітку здатність до зниження Імуноглобулінів А, І С у хворих цукровим діабетом пацюків /табл. 4/.

Інтерпретуючи одержані дані з позиції Імунологічної характеристики цукрового діабету, як аутоІмунного захворювання, можна припустити, що вивчений ефект гліґазина і гліґасома може трактуватися з позиції позитивного фармакологічного ефекта за рахунок регуляції антитілоутворюючої функції В-лімфоцитів та зниження рівня аутоІмун-

Таблиця 4.

Вплив гліфасома I гліфазина
на вміст Імуноглобулінів в сироватці крові пацієнтів

Найменування препарата, доза (мкг/мл)	Класи Імуноглобулінів (мкмоль/л)		
	A	M	G
В нормі			
Контроль	2,43 ± 0,35	0,47 ± 0,05	31,0 ± 7,60
Гліфасом			
100	2,68 ± 0,41	0,51 ± 0,02	25,5 ± 4,20
200	2,62 ± 0,51	0,51 ± 0,04	26,5 ± 8,10
500	2,37 ± 0,25	0,46 ± 0,06	25,0 ± 0,49
1000	2,50 ± 0,61	0,43 ± 0,07	25,3 ± 0,53
Гліфазин			
100	2,81 ± 0,32	0,50 ± 0,04	25,3 ± 5,1
200	2,62 ± 0,81	0,46 ± 0,07	30,0 ± 7,3
500	3,00 ± 0,71	0,52 ± 0,03	28,8 ± 6,2
1000	2,43 ± 0,62	0,45 ± 0,08	25,2 ± 3,8
При діабеті			
Контроль (діабет)	3,25 ± 0,42	0,63 ± 0,06	4,87 ± 3,80
Гліфасом			
100	2,43 ± 0,32	0,52 ± 0,04	30,6 ± 3,2 ^x
200	2,62 ± 0,28	0,52 ± 0,06	31,3 ± 7,3 ^x
500	2,50 ± 0,52	0,45 ± 0,07	31,2 ± 4,8 ^x
1000	2,37 ± 0,71	0,48 ± 0,05	33,0 ± 3,9 ^x
Гліфазин			
100	3,00 ± 0,71	0,54 ± 0,05	32,5 ± 4,11 ^x
200	2,81 ± 0,62	0,52 ± 0,07	31,8 ± 3,9 ^x
500	3,12 ± 0,53	0,53 ± 0,06	34,3 ± 5,2 ^x
1000	3,06 ± 0,33	0,55 ± 0,07	36,87 ± 5,3 ^x

x - Статистична різниця в порівнянні з контролем

них порушень.

За останній час особливий Інтерес дослідників привертають циркулюючі Імунні комплекси / ЦІК/, можливо причетні до розвитку мікроангіопатій в умовах цукрового діабету.

Регулююче перенесення Імунних комплексів в Інтиму судинної стінки призводить до виникнення у місцях упродовження ЦІК запальної реакції за участю гуморальних та клітинних її компонентів. Можливо цим і пояснюється специфічний характер судинних уражень при цукровому діабеті.

Гліфазин і гліфасом; в умовах цукрового діабету, вірогідно зменшували рівень ЦІК у сироватці крові пацієнтів у всіх досліджуваних дозах порівняно з тваринами, яких не лікували. Це корелювало зі зниженням Інфільтрації клітин в острівковій частині, зменшенням запальної реакції та посиленням регенерації цих процесів в досліджуваних тканинах після тривалого лікування тварин гліфазином та гліфасомом / табл. 5/.

Таким чином, можна зробити висновок про те, що гіпоглікемічні препарати, зменшуючи рівень ЦІК, в умовах цукрового діабета, знижують рівень розвитку запальної реакції Імунного генеза і, тим самим запобігають пошкодженню судин. Можна припустити також, що зменшення в крові антиІнсудінових антитіл, під впливом препаратів призводить до зниження Інсудінорезистентності в організмі тварин та запобіганню цитотоксичних аутоІмунних ефектів у відношенні клітин-мішеней.

Рівень та якість Імунної відповіді принципово залежить від первинної фагоцитарної відповіді, спрямованої на антигенну і Імуногенну презентацію гетерогенного фактора. У зв'язку з цим, ми порахували необхідним вивчити вплив гліфазина та гліфасома на стимуляцію функціональної активності перитоніальних макрофагів Інтактних

Вплив гліфазина і гліфасома на вміст циркулюючих Імунних комплексів (ЦК) в сироватці крові пацієнтів

Доза препарату, (мкг/мл)	Циркулюючі Імунні комплекси (ЦК)		
	Гліфазин	Гліфасом	Контроль
Норма			
			$0,142 \pm 0,036$
100	$0,126 \pm 0,04$	$0,128 \pm 0,02$	
200	$0,135 \pm 0,06$	$0,120 \pm 0,06$	
500	$0,141 \pm 0,05$	$0,119 \pm 0,03$	
1000	$0,138 \pm 0,07$	$0,125 \pm 0,03$	
Діабет			
			$2,95 \pm 0,18$
100	$1,88 \pm 0,15^*$	$1,65 \pm 0,16^*$	
200	$1,95 \pm 0,18^*$	$1,15 \pm 0,21^*$	
500	$2,03 \pm 0,21^*$	$1,13 \pm 0,31^*$	
1000	$1,95 \pm 0,35^*$	$1,25 \pm 0,19^*$	

* - Статистична різниця в порівнянні з контролем

білих мишей у відношенні тест-штаму стафілококка № 209. При цьому у виборі наважок для дослідження фагоцитозстимулюючої дії ми виходили з їх гіпоглікемічно активних доз.

Експериментально встановлено, що в оптимальній терапевтичній дозі гліфазин та гліфасом здатні забезпечувати значний фагоцитозстимулюючий ефект, який забезпечує наступні проліферативні та функціональні властивості Імунокомпетентних клітин.

При експериментальному цукровому діабеті у мишей, гіпоглікемічні препарати не тільки не знижували, а більш того, зберігали потенціуючий ефект у відношенні функції перитоніальних макрофагів.

Із цього маємо, що вивчаємі лікарські форми- гліфазин та гліфасом- володіють терапевтично верогідним потенціалом Імунокорекції, який в основному визначається підвищенням ефективності фагоцитоза, активність Т-клітинного Імунітета, при зниженні антитілоутворюючої функції В-лімфоцитів.

Таким чином, можна зробити висновок, що сполучення гіпоглікемічної та Імунокорегуючої активності визначають досліджені препарати, як препарати нового покоління.

Гранули гліфазина та ліпоосми гліфасома володіють Істотними Імуностимулюючими властивостями, що проявляються в фагоцитозстимулюючій та бласттрансформуючій дії, перевищуючи по цим видам активності препарат порівняння - фітогемаглітинін.

Препарати потенціюють клітинний Імунітет за рахунок субпопуляції Т-лімфоцитів, а також проявляють чітку здатність до зниження Імуноглобулінів А та С у Інтайних тварин та хворих цукровим діабетом.

В умовах стрептозотоцинового діабету гліфазин та гліфасом знижують рівень ЦІК, тим самим сприяючи зменшенню запальнової реакції Імунного генеза, за рахунок чого їх можна віднести до перспективних препаратів, які забезпечують одночасно специфічну та Імуностимулюючу дію, що відповідає схемі патогенеза цукрового діабета.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. На основі сухого екстракту трави квасолі розроблені гранульована та ліпосомальна форми гіпоглікемічного препарату рослинного походження, які володіють у порівнянні з глібенкламідом більше вираженою і пролонгованою гіпоглікемічною активністю.

2. Розроблені технології кріоліофілізованої та ліпосомальної форми гліфазина, які забезпечують підвищення специфічної активності у 3,5 раза, біодоступності та фармакологічної сполучності для організму.

3. Розшифрований гіпоглікемічний механізм дії гліфазина та гліфасома. Встановлено, що обидва препарати значно не впливають на показники вуглеводного обміну у інтактних тварин, в умовах моделювання цукрового діабету, вони стимулюють гліколіз та зменшують глікоксигенез. Гліфазин не мав значного впливу на секрецію бета-клітин підшлункової залози на тлі ОТГР і бета-адреноблокаторів, в той час як гліфасом проявляє гіпоглікемічний ефект на тлі бета-адреноблокаторів.

4. Доведено, що лікарські форми проявляють багатофакторну фармакологічну дію через регуляцію вуглеводного та ліпідного обміну.

5. В ліпосомальній формі екстракт трави квасолі - гліфасом у порівнянні з гранулами розширює спектр та підвищує рівень своєї гіпоглікемічної дії, що підтверджується у порівняльному зіставленні даних при вивченні вуглеводного та ліпідного обміну у тварин з експериментальним діабетом.

6. За дослідженням механізму дії препаратів на клітинному рівні встановлено, що у оптимальних дозах лікарські форми мають мембраностабілізуючий ефект за рахунок активності К_vα-АТФази, підсилюють функцію мітохондріальних субстратів, здатних окислюватися у дихальному ланцюгу за рахунок активації гліколіза.

7. З'ясовано, що гліфазин та гліфасом проявляють двонаправлену фармакологічну дію на дихальну активність ізольованих гепатоцитів - в низьких концентраціях підвищують, а у високих - інгібують вживання кисню клітинами. Враховуючи дослідження життєздатності визначені уявні значення LD_{50} для гліфазина та гліфасома у відношенні ізольованих гепатоцитів. Показано, що гліфасом в 5 разів менш токсичний, ніж гліфазин.

8. При дослідженні впливу гліфазина та гліфасома на імунологічні функції у тварин з експериментальним цукровим діабетом, доведено, що обидва препарати за різним ступенем активності здатні чинити імунорегулюючу дію, яка проявляється стимуляцією фагоцитозу з підвищенням антиген-презентуючої функції, що стимулює клітинний імунітет, а також зниженням антитілоутворюючої функції В-лімфоцитів.

9. Сполученні регулюючого впливу на вуглеводний та ліпідний обмін з одночасною імунокорегуючою дією визначає перспективність гранул та ліпосом, на основі екстракту трави квасолі, як ефективних препаратів, здатних попереджувати формування ангіопатій та уражень серцево-судинної системи у хворих цукровим діабетом.

Список работ, напечатанных за темой диссертации.

1. Поиск биологически активных веществ в ряду производных гетерил-/арил-, диалкиламиноалкил-/амидов и аренсульфонилоксиаминовых кислот / Черных В.П., Кабачный В.И., Бризицкая А.Н., Гридасов В.И., Малоштан Л.Н. и др. // Третий съезд фармацевтов ЛССР, -Кавказ, 1982.- С. 153-154.
2. Гипогликемическое действие комплексов биологически активных веществ растительного происхождения / Малоштан Л.Н., Жегунова Г.П., Дихтярев В.И. и др. // Пятая республиканская конференция молодых ученых медиков - Харьков, 1984.- С. 146.
3. Целенаправленный поиск эффективных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему / Кабачный В.И., Черных В.П., Дрогвозов С.И., Халева Л.Д., Малоштан Л.Н. и др. // Всесоюзная конференция "Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний" - Новосибирск, 1983.- С. 16.
4. А.с. 1088297 / СССР / Метилловые эфиры аренсульфонилоксиаминовых кислот, проявляющие диуретическую и гипогликемическую активность / Банный И.П., Черных В.П., Снитковский Е.Л., Малоштан Л.Н., Халева Л.Д. / не подлежит публ. /
5. А.с. 1094277 / СССР / В-диэтиламиноэтиламиды -замещенных оксаминовых кислот, обладающие диуретической, гипогликемической, антиаритмической активностью / Банный И.П., Черных В.П., Снитковский Е.Л., Халева Л.Д., Малоштан Л.Н. / не подлежит публ. /
6. А.с. 1102213 / СССР / Метилловые эфиры №-замещенных оксаминовых кислот, проявляющие диуретическую и гипогликемическую активность / Банный И.П., Черных В.П., Снитковский Е.Л., Чубенко В.А., Малоштан Л.Н. и др. / не подлежит публ. /
7. А.с. 1102212 / СССР / В-диэтиламиноэтиламид 3-нитробензолсульфонилоксиаминовой кислоты, проявляющей противовоспалительную и ан-

- тиаритмическую активность / Банный И.П., Черных В.П., Снитковский Е.Л., Хаджай Я.И., Дроговоз С.М., Малоштан Л.Н. и др./ не подлежит публ./
8. А.с. III4023 /СССР/ В-диметиламиноэтиламиды аренсульфонил-оксаминовых кислот, проявляющие сахароснижающую и антиаритмическую активность/ Банный И.П., Черных В.П., Снитковский Е.Л., Вороница Л.Н., Малоштан Л.Н./ не подлежит публ./
9. А.с. II2I934 /СССР/ В-диметиламинопропиламида-Р-замещенных оксаминовых кислот, проявляющие диуретическую активность/ Банный И.П., Черных В.П., Снитковский Е.Л., Халева Л.Д., Малоштан Л.Н. и др. / не подлежит публ./
10. Синтез и биологическая активность замещенных амидов аренсульфонил-оксаминовых и сульфамидооксаминовых кислот, проявляющих гипогликемическую активность/ Банный И.П., Снитковский Е.Л., Малоштан Л.Н. и др. // Четвертый съезд фармацевтов УССР-Запорожье, 1984. - С. 134.
11. Упомянутая активность флавоноидов / Ковальков В.М., Комисаренко М.Ф., Халева Д.Д., Малоштан Л.Н. та Інш. - Фармац. журн. - 1985. - I. - С. 51-55.
12. Ситник А.Г.р. Малоштан Л.Н., Ковалев В.И. Изучение тератогенной и эмбриотоксической активности растительного сахароснижающего комплекса // Пятый съезд фармакологов Украины- Запорожье, 1985. - С. 156.
13. А.с. II40427 /СССР/ Диметиламиноэтиламид 4-бромбензолсульфонил-оксаминовой кислоты, проявляющий гипогликемическую и антиаритмическую активность/ Банный И.П., Черных В.П., Снитковский Е.Л., Халева Л.Д., Малоштан Л.Н. и др./ не подлежит публ./
14. А.с. II44346 /СССР/ В-диэтиламиноэтиламиды аренсульфонил-оксаминовых кислот, проявляющие противовоспалительную активность /Бан-

- ный И.П., Черных В.П., Снитковский Е.Л., Дроговоз С.М., Малоштан Л.Н. и др./ не подлежит публ./
15. Сравнительная оценка гипогликемической активности растительного комплекса и хлорпропамида/ Тимашева И.Н., Малоштан Л.Н. Жегунова Г.П. и др.// Пятый съезд фармакологов Украины- Запорожье, 1985.- С. 159.
16. Малоштан Л.Н. Действие растительного комплекса на иммунный комплекс, вызванный введением АИС // "Современные вопросы вирусологии, микробиологии и иммунологии"- Одесса, 1985.- С.94.
17. Халеева Л.Д., Малоштан Л.Н., Сытник А.Г. Сравнительная оценка гипогликемической активности растительного комплекса из травы фасоли и хлорпропамида при экспериментальном диабете // Пробл. эндокринолог. - 1987.- 2.- С.69-71.
18. Малоштан Л.Н. Специфическая активность и безвредность растительного комплекса// Конф. молодых ученых. Актуальные вопросы современной эндокринологии и химии гормонов- Харьков, 1985.- С.36.
19. Антиаритмическая активность диалкиламиноалкиламинов аренсульфонил бензотил-оксаминовых кислот на экспериментальных моделях аритмий в сравнении с новокаинамидом/ Банний И.П., Халеева Л.Д., Малоштан Л.Н. и др.// Научно-практическая конференция. Научно-технический прогресс в медицине и фундаментальные проблемы в биологии- Харьков, 1987.- С.117-118.
20. Малоштан Л.Н., Жегунова Г.П. Гепатозащитное действие липофильного комплекса пчелиной обножки после низкотемпературного хранения// Вторая Международная конференция по криобиологии и криомедицине- Харьков, 1992.- С. 109-110.
21. Малоштан Л.Н., Жегунова Г.П. Нетрадиционные методы лечения сахарного диабета // Научно-практическая конференция- Харьков, ХМИ, 1992.- С.69.

22. Гипогликемическая активность гранул, содержащих растительный комплекс из травы фасоли обжаренной / Сытник А.Г., Халеева Л.Д., Малоштан Л.Н. и др. // Республиканская конф. по оптимизации лекарственного обеспечения- Харьков, 1986. - С.223-229.
23. Биологически активные соединения растений рода фасоль / Дихтярев В.И., Седова А.Б., Ковалев В.И., Малоштан Л.Н. // Фарм. журнал. - 1988. - 6. - С.22-25.
24. Малоштан Л.Н. Влияние гипогликемического растительного комплекса глицизина на метаболические процессы в печени. // Фарм. журнал. - 1991. - 4. - С. 62-64.
25. Малоштан Л.Н., Петренко И.Г., Жегунова Г.П. Влияние гипогликемического растительного препарата на дыхательную активность гепатоцитов // "Создание лекарственных средств". - Купавна, 1992. - С. 162.
26. Жегунова Г.П., Малоштан Л.Н. Влияние препарата на внутриклеточное содержание Ca^{+2} // Там же, С.145.
27. Малоштан Л.Н. Влияние липофильного комплекса на ферментативную активность у крыс при остром и хроническом введении этанола // Научно- практическая конференция. - Харьков, 1992. - С.
28. Малоштан Л.Н., Кузнецова В.М., Малоштан В.А. Фармакологические особенности растительных гипогликемических средств. // Там же, С. 216.
29. Разработка технологии и биологическое действие липофильного комплекса пчелиной обножки / Стральников Л.С., Малоштан Л.Н., и др. // Третий съезд фармацевтов Аз. ССР- Баку, 1983. -С.168.
30. Малоштан Л.Н. Модельная оценка токсичности и механизма действия на клеточном уровне новых гипогликемических препаратов // Деп. в УкрНТЭИ от 16.02.92. - № 174- Ук- 93.
31. Малоштан Л.Н. Фармакодинамические аспекты новых гипогликемических препаратов в цитологических опытах. // Деп. в УкрНТЭИ от. 16.02.92. - № 175 - Ук-93.
32. Модельне дослідження механізму дії гіпоглікемічних препаратів

- на життєздатність та метаболічну активність гепатоцитів / Малоштан Л.М., Петренко О.Ю., Дика О.М., та Інш. // Вістник фармації.- 1993.- 1-2.- С.107-110.
33. Імуностимулююча дія гіпоглікемічного препарату- гліфіазин / Малоштан Л.М., Дикий І.Л., Діхтярьов В.І. та Інш.// Вістник фармації.- 1994.- 1-2.- С.
34. Фармакодинамічні особливості аренсульфонілоксаминових кислот / Малоштан Л.М., Снітковський Е.Л., Баний І.П. та Інш.// Там же С.
35. Сытник А.Г., Малоштан Л.Н., Коканов А.А. Влияние глифазина на иммунную систему // Всевоюзная научно-практическая конф.- Харьков, 1990.- С.223-229.
36. Дикий И.Л., Малоштан Л.Н., Сипливый В.А. Иммуностимулирующее действие гипогликемических препаратов// Международная конф. "Актуальные вопросы микробиологии, эпидемиологии и иммунологии инфекционных заболеваний, Харьков, 1993.- С.119.
37. Сипливый В.А., Дикий И.Л., Малоштан Л.Н. Иммунокорректирующая терапия у больных ИЗСД I типа // Там же. С.120.
38. Сипливый В.А., Дикий И.Л., Малоштан Л.Н. Иммунодиагностика у больных ИЗСД I типа. // Там же. С.303.
39. Патогенетическое обоснование комплексной иммунокорректирующей терапии при оперативном лечении сахарного диабета I типа / Сипливый В.А., Дикий И.Л., Береснев А.В., Малоштан Л.Н. // препринт- Харьков ХМ, 1993.- 28с. / находится в печати /.
40. Перспективность фито-препаратов при лечении сахарного диабета / Малоштан Л.Н., Дикий И.Л., Діхтярьов В.І., и др.// препринт- Харьков, Укр. ФА, 1994.- 62с.

Підписано до друку 21.02.94 р.

Зам. № 421

Тираж 100 прим.

БРА УкрНДХіммашу, м.Харків, вул.Маршала Конєва, 21

AB 29.249