

И. П. Кайдашев, Н. А. Боброва, А. В. Катрушов

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУБСТАНЦИЙ ПАНКРЕОЛАТА И МАНИНИЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕЦентральная научно-исследовательская лаборатория (зав. — канд. мед. наук И. П. Кайдашев)
Украинской медицинской стоматологической академии, Полтава

Сахарный диабет (diabetes mellitus) — заболевание, обусловленное абсолютным или относительным дефицитом инсулина в организме, характеризующееся нарушением вследствие этого всех видов обмена и в первую очередь обмена углеводов. Заболеваемость сахарным диабетом неуклонно возрастает. Каждые 10—15 лет во всех странах мира число больных увеличивается вдвое. Среди причин смерти сахарный диабет занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Все эти факты заставляют настойчиво искать новые методы лечения и новые лекарственные средства.

В той или иной степени патогенез сахарного диабета как I, так и II типа связан либо с деструкцией самих β -клеток панкреатических островков, либо с нарушением их рецепторного аппарата. Патогенетическая терапия в таких случаях связана или с заместительной терапией препаратами инсулина, или с пероральными противодиабетическими препаратами (среди которых особое место занимают препараты на основе сульфонилмочевины) [6].

Механизм действия производных сульфонилмочевины связан главным образом со стимулирующей ими β -клеток поджелудочной железы, сопровождающейся мобилизацией и усилением выброса эндогенного инсулина. Основной предпосылкой для эффективности этих препаратов является наличие в поджелудочной железе функционально способных β -клеток [5]. Особое место среди препаратов этой группы занимает глибенкламид (манинил) — препарат второго поколения, отличающийся от препаратов первого поколения большей активностью, быстрой всасываемостью, относительно хорошей переносимостью, однако его побочные реакции изучены еще недостаточно [4].

Целью нашего исследования явилось сравнение эффективности нового пептидного препарата "Панкреолат" и традиционного сахаропонижающего препарата "Манинила".

Материалы и методы

Работы выполнены на мышах линии BALB/c обоего пола массой 20—25 г. Экспериментальный диабет воспроизводили аллоксаном по методике [2].

Экспериментальную терапию начинали на 10-й день после индукции патологии внутримышечным введением физиологического раствора, панкреолата в дозах 0,1 и 1 мг/кг и перорально манинила в дозе 0,07 мг/кг на протяжении 10 дней. Затем животных забивали под эфирным наркозом и брали для исследований стабилизированную цитратом натрия кровь, сыворотку крови, ткани. В сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы [1], уровень β -липопротеидов [3].

Для гистологических исследований брали ткани поджелудочной железы (с фиксацией в жидкости Карнуа) и почек (с фиксацией в 10% нейтральном формалине). Ткани заливали в парафин по общепринятой методике и окрашивали гематоксилином и эозином и по Маллори (в нашей модификации, где вместо анилинового голубого используется толуидиновый синий).

Полученные цифровые данные статистически обрабатывали на микрокалькуляторе "Citizen SRP-175".

Результаты и их обсуждение

Как показали наши исследования, развитие аллоксанового диабета приводит к определенным изменениям изучаемых показателей общего состояния животных, которые приведены в табл. 1.

Развитие аллоксанового диабета практически не влияло на массу тела животных, коэффициенты массы поджелудочной железы и почек; в то же время достоверно повышался коэффициент массы тимуса, что может свидетельствовать о вовлечении иммунных механизмов.

Введение таким животным манинила и панкреолата в различных дозах существенно не влияло на изучаемые показатели, за исключением нормализации массы тимуса.

Таким образом, манинил и панкреолат в исследованных дозах существенно не влияют на по-

Таблица 1

Масса органов животных с аллоксановым диабетом при введении панкреолата и манинила ($M \pm m$)

Показатель	Интактные животные ($n = 5$)	Аллоксановый диабет				
		контроль ($n = 4$)	физиологический раствор ($n = 3$)	панкреолат в дозе 1 мг/кг ($n = 5$)	панкреолат в дозе 0,1 мг/кг ($n = 3$)	манинил в дозе 0,07 мг/кг ($n = 6$)
Масса тела, г	32,3 \pm 2,0	33,2 \pm 2,2	30,3 \pm 1,2	30,9 \pm 2,3	33,0 \pm 3,5	35,0 \pm 1,1
Коэффициенты массы:						
поджелудочной железы	0,0064 \pm 0,0005	0,0064 \pm 0,0004	0,0062 \pm 0,0006	0,0065 \pm 0,0003	0,0055 \pm 0,0004	0,0055 \pm 0,0002
почек	0,013 \pm 0,001	0,0130 \pm 0,0016	0,0150 \pm 0,0012	0,0140 \pm 0,0004	0,0203* \pm 0,0003	0,0150 \pm 0,0007
тимуса	0,0012 \pm 0,0001	0,0017* \pm 0,0003	0,0012 \pm 0,0001	0,0011 \pm 0,0001	0,0009 \pm 0,0001	0,0011 \pm 0,0002

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой интактных животных.

Показатели углеводного и липидного обмена у животных с аллоксановым диабетом при введении панкреолата и манинилла ($M \pm m$)

Показатель	Интактные животные ($n = 5$)	Аллоксановый диабет				
		контроль ($n = 4$)	физиологический раствор ($n = 3$)	панкреолат в дозе 1 мг/кг ($n = 5$)	панкреолат в дозе 0,1 мг/кг ($n = 3$)	манинил в дозе 0,07 мг/кг ($n = 6$)
Глюкоза, ммоль/л	$2,77 \pm 0,46$	$7,84^* \pm 0,29$	$7,19^* \pm 0,65$	$4,63 \pm 0,93$	$2,34 \pm 1,72$	$4,06 \pm 0,87$
β -Липопротеиды, г/л	$0,70 \pm 0,17$	$0,94 \pm 0,12$	$1,18 \pm 0,16$	$0,88 \pm 0,12$	$0,73 \pm 0,11$	$2,50 \pm 1,30$

казатели массы тела и коэффициенты массы исследуемых тканей мышц в условиях аллоксанового диабета.

Более существенные изменения обнаружены нами при изучении некоторых показателей углеводного и липидного обменов (табл. 2).

Развитие аллоксанового диабета сопровождалось резким повышением концентрации глюкозы и недостоверным — β -липопротеидов в сыворотке крови. Введение панкреолата в терапевтической дозе 0,1 мг/кг приводило к снижению концентрации глюкозы и β -липопротеидов до показателей у интактных животных. Повышение дозы панкреолата не вызывало увеличения терапевтической активности. Сахаропонижающее действие манинилла примерно соответствовало таковому панкреолата, однако при этом наблюдалось резкое (в 3,75 раза) повышение концентрации β -липопротеидов (атерогенные, ангиотоксические продукты) ($p < 0,25$).

Для объективизации исследования мы провели морфологические исследования тканей поджелудочной железы и почек. После развития аллоксанового диабета наблюдались некротически-дегенеративные изменения ацинарного и островкового аппарата. Число островков стало меньше, оставшиеся уменьшились в размерах, склерозировались. Отмечались компенсаторно-приспособительные реакции на клеточном и тканевом уровне, встречались единичные регенерирующие из ацинарных клеток островки. В целом изменения не затрагивали гистотопографических структур. После введения таким животным физиологического раствора существенных изменений в картине некротически-дегенеративного панкреатита не наблюдалось (рис. 1).

При введении животным с аллоксановым диабетом панкреолата мы наблюдали дозозависимое действие, заключающееся в увеличении числа морфологически нормальных ацинарных клеток, без признаков дистрофии; восстановление объема островкового аппарата за счет увеличения как числа, так и размеров островков, причем сохранялись гистотопографические взаимоотношения структур, свойственные нормальной ткани. Характерные изменения морфоструктуры поджелудочной железы при аллоксановом диабете после введения панкреолата в дозе 0,1 мг/кг представлены на рис. 2.

Неожиданностью явилось обнаружение аденоматозного перерождения поджелудочной железы у животных, получавших манинил. У 2 (30%) из 6

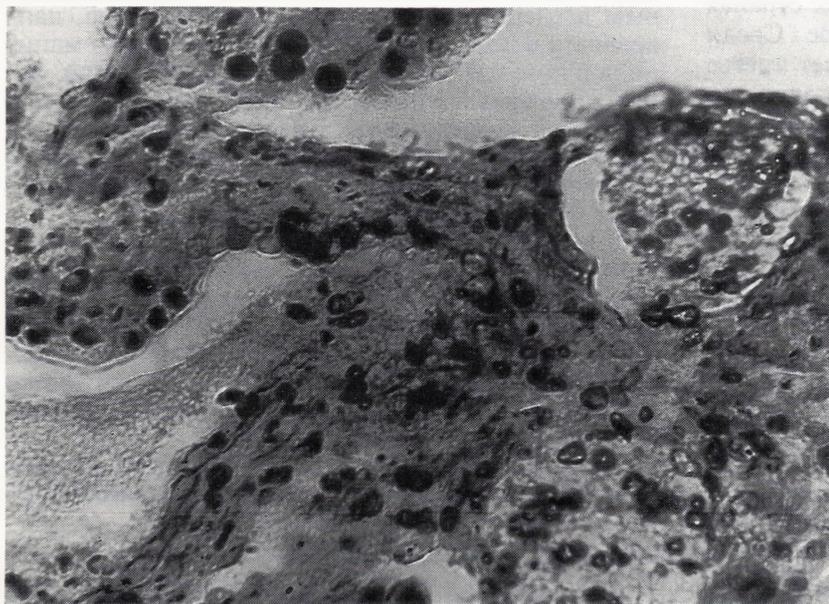


Рис. 1. Поджелудочная железа мыши при воспроизведении аллоксанового диабета. Ув. 40. Здесь и на рис. 2, 3 окраска гематоксилином и эозином.

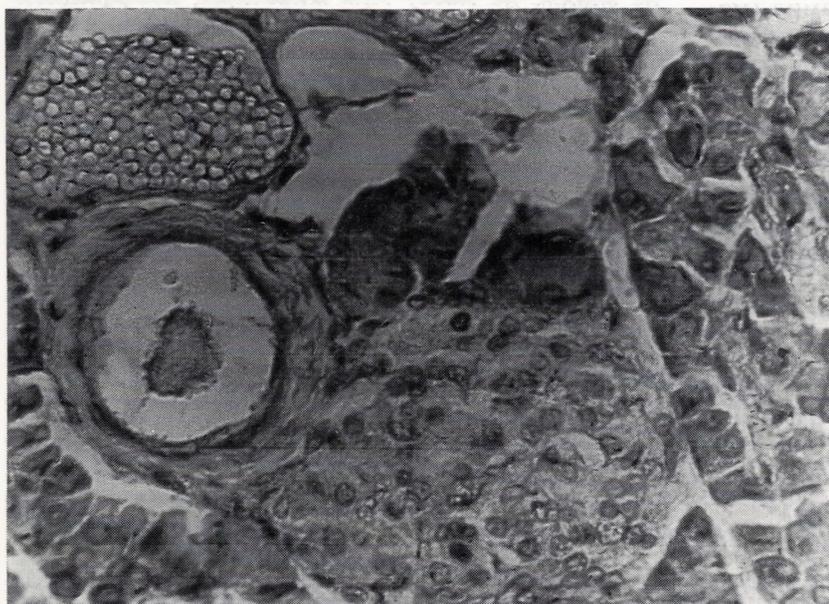


Рис. 2. Поджелудочная железа при воспроизведении аллоксанового диабета и введении панкреолата в дозе 0,1 мг/кг. Ув. 40.

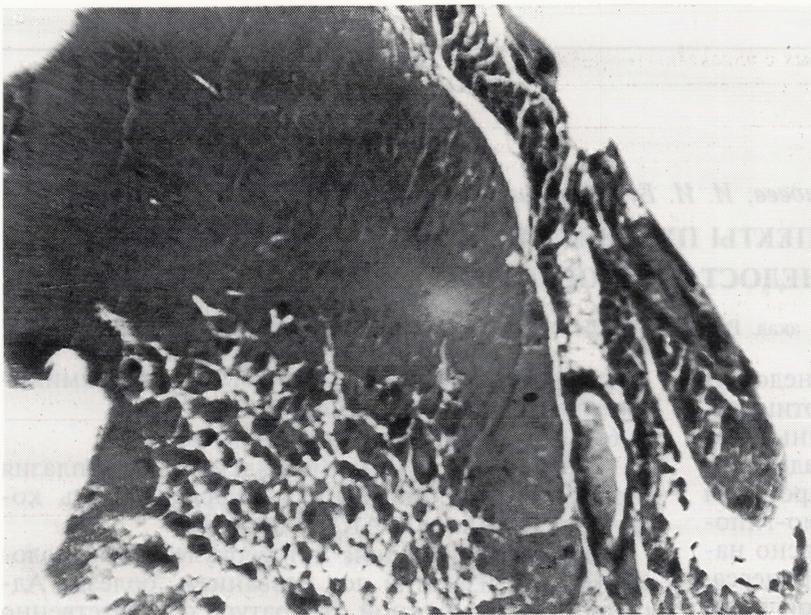


Рис. 3. Гистотопограмма поджелудочной железы при воспроизведении аллоксанового диабета и введении манинила. Ув. 3,7.

мышей отмечено наличие образований диаметром от 100 мкм до 1,5—2 мм, которые макроскопически выглядели как белесые маковые зерна. Образования имели четкую тонкую капсулу, солидное строение, кровоснабжались капиллярами синусоидного типа. При окраске по Маллори основная масса клеток имела окраску, характерную для β -клеток, и лишь изредка встречались α -клетки (рис. 3).

Учитывая высокую частоту поражений при сахарном диабете и возможное неблагоприятное действие известных в настоящее время сахарпонижающих средств, мы изучили микроскопическую структуру почек мышей при аллоксановом диабете. Кроме того, это было важно, так как аллоксан является нефротоксическим соединением.

Почки здоровых мышей имели проявления физиологических процессов регенерации, некротические изменения отдельных клеток канальцев, умеренное число митозов, отечность отдельных клубочков. В целом можно сказать, что почки мышей являются довольно чувствительным и динамичным объектом.

После введения аллоксана, на момент исследования, в почках наблюдались выраженные деструктивные изменения, преимущественно в дистальных и проксимальных канальцах, явления гиалиново-капельной и баллонной дистрофии. Введение физиологического раствора смягчало токсическое действие аллоксана.

При введении мышам манинила наблюдали обширные кистозные полости, выстланные эпителием и имеющие намечающиеся соединительнотканнные капсулы, в просветах которых встречались эритроциты. Такие полости расположены субкортикально и, по-видимому, являются результатами обширных некрозов. Кроме того, отмечено увеличение некротических изменений канальцев.

Экспериментальная терапия субстанцией панкреолата оказывала более выраженное нормализующее действие по сравнению с физиологическим раствором: изменения эпителия канальцев были ограничены явлениями зернистой и гиалиново-капельной дистрофии.

Выводы

1. Введение мышам аллоксана приводит к развитию характерной картины сахарного диабета: гипергликемии, нарушению липидного обмена, повреждению островкового и ацинарного аппаратов поджелудочной железы, некротическим-дистрофическим изменениям в почках, преимущественно тубулярного аппарата.

2. Пероральное введение больным животным манинила приводит к уменьшению степени нарушений углеводного и липидного обменов, но вызывает аденоматозное перерождение островкового аппарата и субкортикальные некрозы почечной паренхимы.

3. Субстанция панкреолата оказывала дозозависимое антидиабетическое действие, сравнимое с таковым манинила, но лишенное побочного влияния на гистотопографию железы и функцию почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Городецкий В. К., Селиванов И. А. // Приклад. биохим. и микробиол. — 1969. — Т. 5, № 3. — С. 353.
2. Ефимов А. С., Гордиенко В. М., Ткачук Ю. В. // Физиол. журн. — 1981. — № 1. — С. 88—94.
3. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. и др. — М., 1987. — С. 248.
4. Лоуренс Д. Р., Беннит П. Н. Клиническая фармакология: Пер. с англ. — М., 1993. — Т. 2. — С. 578—580.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — Кишинев, 1990. — Ч. 1. — С. 484—491.
6. Потемкин В. В. Эндокринология. — М., 1986. — С. 215—311.

Поступила 28.03.97