

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Отчетная работа
по результатам выполнения индивидуальных заданий
производственной практики
по получению профессиональных умений и опыта профессиональной
деятельности
(научно-исследовательская практика)

Тема:

«Исследование способность производного азолотриазина замедлять развитие
поздних осложнений экспериментального сахарного диабета»

Выполнила:
студентка 5 курса 3 группы
медико-биологического факультета
специальность 30.05.01 Медицинская биохимия
Гонтарева Арина Владимировна

Проверил:
*Доцент кафедры фармакологии и биоинформатики,
к.м.н. Литвинов Роман Александрович*

Волгоград 2020 г.

УДК 615.013

Введение. Согласно литературным данным, блокаторы ангиотензиновых рецепторов первого типа группы сартанов обладают положительным действием при ПОСД. Также, с этим коррелируют клинические данные, которые подтверждают их эффективность при нефропатии, экспериментальные данные указывают на потенциал препаратов в предотвращении развития энцефалопатии и других ПОСД. Для нового соединения под шифром I было установлено наличие антигликирующего, антиоксидантного и хелатирующего компонентов активности. Данные виды активности могут определять положительное действие при ПОСД [1, 2, 3]. Ранее для близких по химической структуре соединений также были установлены соответствующие виды биологического действия [4, 5].

Цель работы. Изучить лабораторные и поведенческие маркеры ПОСД на фоне лечения производным азолотриазина, соединением I, и препаратом «лозартан».

Материалы и методы. Объекты исследования – соединение I (20 мг/кг) и препарат лозартан (15 мг/кг). Курс введения – 3 месяца, внутривенно 1 р.д. Модель экспериментального сахарного диабета – стрептозотоцин-индуцированный сахарный диабет крыс (45 мг/кг внутривенно, половозрелые самцы линии Sprague-Dawley, целевой уровень глюкозы крови >15 ммоль/л). Количество животных – 32. Лабораторные маркеры ПОСД: 1. Общие: уровень HbA_{1c}, конечных продуктов гликирования (КПГ) в плазме (ИФА, Cloud-Clone, USA); 2. Экскреторная система: микроальбуминурия (МАУ) (ИФА, Cloud-Clone, USA), креатинин крови, мочи, клиренс креатинина (КК) (Ольвекс Диагностикум, Россия); 3. Сосудистая система (косвенно, по состоянию коллагеновых белков): растворимость коллагена хвоста (РГХ); 4. Нервная система: тест «Hot plate» (UgoBasile, Италия), тест Барнса. Лабораторные данные определяли спектрофотометрически (спектрофлуориметр TECAN 220 Pro, Австрия). Статистическая обработка: критерии ANOVA, Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни при $p \geq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что по показателям лабораторных маркеров в период 3-месячного наблюдения развился сахарный диабет. Группа животных, получавшая соединение I показала значения, превышающие показатели крыс с сахарным диабетом в 2* (HbA1c), 1,2* (КПГ), 0,6* (РКХ), 1,2* (МАУ) и 0,6 (КК) раз соответственно. В то же время для группы, получавшей лозартан соответствующие показатели составили 0,9 (HbA1c), 0,9 (КПГп), 0,4* (МАУ), 1,0 (КК) и 1,0 (КПГ) ниже значений положительного контроля, при этом эффект сохранялся весь период наблюдения. В тесте «Лабиринт Барнса» у крыс, получавших соединение I, достоверно снижалось количество ошибок при поиске норки в 2,8* раз. При определении болевой чувствительности в тесте «Hot plate» увеличивался период ноцицептивной реакции в 1,5* раза, что также соответствует показателям группы здоровых животных. Для препарата лозартан данные показатели уменьшались в 4* (количество ошибок в «Лабиринте Барнса») и 1,3* (облизывания лапки в тесте «Hot plate») раза соответственно. (* - статистически значимые различия с группой сахарного диабета, $p \leq 0,05$)

Выводы. Установлено, что соединение I обладает способностью к предотвращению развития образования КПГ, обладает нефро- и нейропротективным действием. В то же время лозартан оказал умеренное нефропротективное и нейропротективное действие, а также энцефалопротекторную активность. Учитывая характер данных, вероятно действие лозартана, в отличие от соединения I, вопреки данным литературы, слабо ассоциировано со способностью к антигликированию в рамках экспериментальной модели.

Литература.

1. Nagai R. et al. Chelation: a fundamental mechanism of action of AGE inhibitors, AGE breakers, and other inhibitors of diabetes complications //Diabetes. – 2012. – Т. 61. – №. 3. – С. 549-559.

2. Singh V. P. et al. Advanced glycation end products and diabetic complications //The Korean Journal of Physiology & Pharmacology. – 2014. – T. 18. – №. 1. – C. 1-14.
3. Muñiz A. et al. antioxidant activity and in vitro antiglycation of the fruit of *Spondias purpurea* //Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2018. – T. 2018.
4. Savateev K.V., Fedotov V.V., Butorin I., Eltsov O.S., Slepukhin P.A., Ulomsky E.N., Rusinov V.L., Litvinov R.A., Babkov D.A., Khokhlacheva E.A., Radaev P., Vasilev P.M., Spasov A.A. Nitrothiadiazolo[3,2-a]pyrimidines as promising antiglycating agents. European Journal of Medicinal Chemistry. - 2020. - Vol. 185. – Art. No. 111808.
5. Spasov A. A. et al. 6-Nitroazolo [1, 5-a] pyrimidin-7 (4H)-ones as Antidiabetic Agents //Archiv der Pharmazie. – 2017. – T. 350. – №. 12. – C. 1700226.