

---

# ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

---

**М. П. Воронкова, А. А. Спасов**

Кафедра фармакологии ВолгГМУ

## **МЕХАНИЗМ СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА У ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕПАРАТА «ДИА-β»**

УДК 616.378-007.64-085.322

---

Представлены экспериментальные данные об изучении влияния «Диа-β» на углеводный и жировой обмены у животных в условиях патологии при монотерапии препаратом и в комбинации с физическими нагрузками. Выявлено, что при курсовом применении препарата «Диа-β» снижается всасывание глюкозы и олеиновой кислоты в кишечнике крыс, улучшается утилизация глюкозы периферическими тканями у животных с экспериментальным синдромом инсулинрезистентности. Применение «Диа-β» в комплексе с тренирующими физическими нагрузками способствует снижению массы тела и потребности в углеводах с высоким гликемическим индексом.

*Ключевые слова:* диабет, препарат «Диа-β», гимнема лесная, глюкоза.

---

**M. P. Voronkova, A. A. Spasov**

## **MECHANISM OF BODY WEIGHT REDUCING IN INSULIN-RESISTENT ANIMALS UNDER DRUG «DIA-β» INFLUENCE**

Experimental data about studying influence «Dia-β» on carbohydrate and fatty exchanges at animals in conditions of pathology are presented at monotherapy by a preparation and to combinations with exercise stresses. It is taped, that at course application of a preparation «Dia-β» the absorption of glucose and an oleic acid in an intestine of rats decreases; recycling of a glucose by peripheric tissues at animals with an experimental syndrome of insulin-resistance improves. Application «Dia-β» in a complex with training exercise stresses promotes depression of mass of a body and need for carbohydrates with high an index of glucose

*Key words:* diabetes, «DIA-β», Gymnema sylvestre, glucose.

---

В соответствии с консенсусом Американской диабетологической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета первым шагом в лечении сахарного диабета должны быть мероприятия по изменению образа жизни, направленные на повышение физической активности, снижение массы тела, изменение пищевого поведения. Одним из возможных направлений в этой области является создание препаратов на основе гимнемы лесной (тропической лианы, длительное время используемой в комплексной терапии сахарного диабета и ожирения) [7, 10—12]. В состав нового антидиабетического комплекса «Диа-β» помимо экстрак-

та гимнемы лесной входят экстракт девясила и экстракт гребней винограда [4].

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Изучение влияния «Диа-β» на углеводный и жировой обмены у животных в условиях патологии (толерантность к глюкозе) при монотерапии препаратом и в комбинации с физическими нагрузками. Задачей исследования является изучение гипогликемической активности препарата и его влияние на динамику массы тела крыс на модели экспериментального ожирения, при комбинированном воздействии «Диа-β» и тренировочных нагруз-

зок в тесте принудительного плавания, а также на процессы всасывания глюкозы и олеиновой кислоты в кишечнике крыс.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на интактных и на белых беспородных крысах-самцах массой 420—440 г, согласно правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 351000.3-96 и 51000.4-96). В работе использовались: нелекарственный препарат «Диа-β» (перорально, 280 мг/кг) [4]; диабетон (Сервье, Франция, 8 мг/кг); перфузионный буфер, содержащий 0,5 мМ олеиновой кислоты (Chemapol, Чехия), 5 мМ глюкозы (Реахим, Россия) и 10 мМ натрия таурохолата (Chemapol, Чехия) в растворе Рингера (рН 7,6; 37 °С) (Хемофарм, Югославия); нембутал (50 мг/кг). Концентрацию глюкозы определяли ферментативным способом, используя наборы «Глюкоза ФКД» (Россия). Измерение концентрации олеиновой кислоты проводили спектрофотометрическим методом при λ 440 нм в кювете 10 мм [5].

Ожирение моделировали у крыс, находящихся на высококалорийной диете с повышенным содержанием жиров (более 80 % от общего калоража) и углеводов с высоким гликемическим индексом. Животных с ожирением тестировали на толерантность к углеводам (внутривенный и пероральный глюкозотолерантные тесты) [2, 5]. С целью изучения влияния препарата на массу тела при монотерапии, а также при сочетанном применении с физическими нагрузками, проводили исследования с использованием теста принудительного плавания (по схеме: 4 раза в неделю в неделю, по 30 минут, с нагрузкой 5 % от массы тела) и еженедельным контролем веса.

Для изучения влияния препарата на всасывание углеводов и жирных кислот осуществляли 30-минутную перфузию тонкого кишечника крыс при непрерывной циркуляции буфера через тонкую кишку крыс, с постоянной скоростью потока 3 мл/мин, и забором аликвот (по 0,5 мл) через каждые 15 минут [10]. Ингибиторный эффект поглощения вычислялся соотношением количества поглощенной олеиновой кислоты или глюкозы в контрольной пробе к экспериментальной пробе. Результаты исследований оценивали с использованием парного критерия Стьюдента с поправкой Бонферони ( $p \leq 0,05$ ), пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе оценки толерантности к углеводам у крыс с экспериментальной моделью ожирения наблюдается значительное снижение интенсивности утилизации глюкозы после внутривенного введения. Как результат, происходит достоверное увеличение площади под кривой концентрация глюкозы — время на 28,4 % и снижение критерия утилизации глюкозы (К-критерий) на 36,5 % по отношению к группе кон-

троля. При проведении перорального теста толерантности к глюкозе отмечается сходная тенденция и регистрируется увеличение профиля гликемической кривой на 96,6 % ( $p \leq 0,04$ ) по отношению к группе интактных крыс. Полученные данные свидетельствуют о развившемся синдроме толерантности к глюкозе, в основе которого лежит понижение чувствительности тканей к инсулину и нарушение метаболизма глюкозы [1, 2]. У животных, получавших препарат «Диа-β», наблюдалось ускорение процесса утилизации глюкозы периферическими тканями на 15,5 % и увеличением К-критерия на 44,7 % ( $p < 0,05$ ). Выявлено отсутствие достоверных различий между диабетом и изучаемым препаратом по влиянию на этот показатель.

После перорального введения глюкозы крысам с ожирением отмечается резкое повышение концентрации сахара в крови, при этом оно доходит до максимального уровня к 30-й минуте исследования, превышая исходные значения в 2,5 раза. Через 2 часа после введения «Диа-β» регистрировалось сокращение суммы площадей под гликемическими кривыми на 26,7 % по сравнению с контролем (рис. 1).

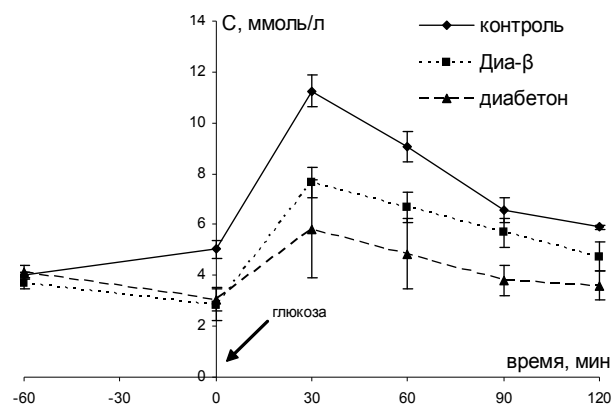


Рис 1. Влияние «Диа-β» (280 мг/кг) и диабетона (8 мг/кг) на уровень гликемии крыс с экспериментальным ожирением после пероральной нагрузки глюкозой в дозе 3 г/кг. Вертикальные штрихи соответствуют стандартной ошибке средней величины

В группе крыс, получавших диабетон, также было зафиксировано значительное падение скорости роста концентрации глюкозы в плазме крови на 39,6% по сравнению с контролем. Полученные данные свидетельствуют, что ожирение, вызванное перееданием высокожирной пищи, способствует снижению чувствительности мышечной и жировой ткани к действию инсулина. Очевидно, этот процесс у грызунов с алиментарным ожирением развивается раньше, чем понижение рецепции инсулина, и обусловлен не нарушением рецепции инсулина, и обусловлен не нарушением рецепции инсулина, и обусловлен не нарушением рецепции инсулина, а дезорганизацией механизмов транспорта и метаболизма глюкозы, которые нормализуются после курсового применения «Диа-β».

В ходе проведения перфузии тонкого кишечника крыс в группе интактных животных выявлена

зависимость количественного поглощения олеиновой кислоты и глюкозы в кишечнике крыс в зависимости от времени перфузии. Количество утилизированного углевода и ненасыщенной жирной кислоты было практически одинаковым в обеих аликвотах (74,0 и 10,8  $\mu\text{M}/\text{л}$  соответственно). В группе животных, получавших «Диа- $\beta$ », количество поглощенной глюкозы к 15-й минуте понизилось на 23,1 %, а к 30-й минуте уменьшилось в 2 раза ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с группой интактных животных (рис. 2).

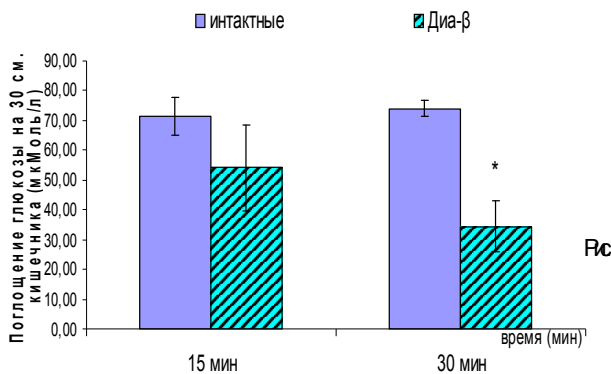


Рис. 2. Влияние «Диа- $\beta$ » на всасывание глюкозы в кишечнике крыс через 15 и 30 мин перфузии. Вертикальные штрихи соответствуют стандартной ошибке средней величины

Вероятно, замедление скорости абсорбции углеводов под влиянием препарата обусловлено его воздействием на скорость диффузии глюкозы через слизистую оболочку кишечника и может быть вызвано супрессией  $\text{Na}^+$ -зависимого транспорта [6, 7]. Уровень всасывания олеиновой кислоты в экспериментальной группе, получавшей «Диа- $\beta$ », в ходе 1-й перфузии уменьшился на 33,5 % по сравнению с контролем ( $p \leq 0,05$ ). Однако в течение следующего временного интервала наблюдения скорость абсорбции жирной кислоты замедлялась. Это может зависеть от того, что растворенная в мицелле таурохолата олеиновая кислота легко всасывается через мембрану энтероцита, а также от высокой скорости абсорбции жирной кислоты на носителе транспортной системы (40-kDa белок), который, имея высокую степень сродства со многими видами длинноцепочечных жирных кислот, индифферентен к глюкозе [10, 12]. Кроме этого, наличие различных внутриклеточных механизмов утилизации обусловлено особенностями химического строения гимнемовых кислот, блокирующих независимо друг от друга транспортеры как глюкозы, так и жирных кислот [10].

При исследовании динамики веса животных с алиментарным ожирением в течение тренировочного цикла необходимо отметить, что в контрольной группе средний вес крыс практически не изменялся ( $\pm 5,26$  %). В экспериментальной группе, получавшей только «Диа- $\beta$ », регистрировалось снижение веса по сравнению с контролем от 3,1 % на 1-й неделе до 7,9 % к концу эксперимента ( $p \leq 0,052$ ). После недельного сочетанного применения «Диа- $\beta$ » + физическая нагрузка вес животных снизился на 6,5 %, к 28-му дню наблюдений — на 17,8 %,  $p \leq 0,05$ . Кроме того, у животных этой группы отмечалось уменьшение количества потребляемой высококалорийной пищи. Так, изменения этого показателя уже на 7-й день исследования составили 4,8 %, а через 4 недели — 15,9 % по сравнению с контрольной группой крыс ( $p \leq 0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При курсовом применении препарата «Диа- $\beta$ » снижается всасывание глюкозы и олеиновой кислоты в кишечнике крыс, улучшается утилизация глюкозы периферическими тканями у животных с экспериментальным синдромом инсулинрезистентности.

2. Применение «Диа- $\beta$ » в комплексе с тренирующими физическими нагрузками способствует снижению массы тела и потребности в углеводах с высоким гликемическим индексом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М. Б., Дорофеева Л. Г. // Фарматека. — 2007. — № 11. — С. 14—23.
2. Древаль А. В., Баташова М. Г. // Проблемы эндокринологии. — 1993. — Т. 39, № 3. — С. 13—18.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ / Под общ. ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — 1080 с.
4. Регистр лекарственных средств России. — М.: «РЛС-2007», 2006. Вып. 15. — С. 284.
5. Цюхно З. И. Функциональные методы исследования в эндокринологии. — Киев: Здоровье, 1981. — 240 с.
6. Aronoff S. L., Berkowitz K., Shireiner B. // Diabetes Spectrum. — 2004. — № 17. — P. 183—190.
7. Joffe D. J. // Issue. — 2001. — № 1. — P. 76.
8. Porchezian E., Dobryal R. M. // Pharmazie. — 2003. — Vol. 58. — P. 5—12.
9. Vahi T. R., Tauchi M., et al. // Endocrinology. — 2007. — № 21. — P. 234.
10. Wang L. F., Luo H., et al. // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1998. — Vol. 76, № 10, 11. — P. 1017—1023.
11. Ye W., et al. // J-Nat-Prod. — 2001. — Vol. 64, № 2. — P. 232—235.
12. Yeh G. Y., et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26 — P. 1277—1294.