

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до ендокринології, хірургії та неврології, і може бути застосований у практичній охороні здоров'я для лікування такого різновиду пізніх ускладнень цукрового діабету, як периферичної діабетичної полінейропатії.

Цукровий діабет - хронічне метаболічне захворювання, яке характеризується зрушенням метаболізму глюкози завдяки абсолютній чи відносній недостатності інсуліну.

Відомі способи лікування діабетичної полінейропатії шляхом застосування інсулінотерапії, а також вживання пероральних цукрознижуючих препаратів [1,2], що дозволяє досягти нормоглікемії. Але зниження швидкості проведення нервового імпульсу у пацієнтів з гарними показниками глікемічного контролю не є єдиним фактором розвитку діабетичної полінейропатії. Ось чому досягнення нормоглікемії не завжди надає должного ефекту за умов лікування діабетичної полінейропатії.

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб лікування діабетичної полінейропатії через застосування нових лікарських форм вітамінів групи В, які називаються "нейротропними" вітамінами через їх специфічний вплив на функцію нервової системи [3]. Так, препарат Мільгамма добре зарекомендував себе при терапії діабетичної полінейропатії: відмічається його позитивний вплив на вібраційну чутливість, показники електронейроміографії та зменшення виразності больового синдрому. Але негативною стороною застосування даного засобу лікування діабетичної полінейропатії є можливість розвитку алергічних реакцій у осіб з алергією в анамнезі на препарати вітамінів групи В.

В основу винаходу поставлено задачу вдосконалення способу лікування діабетичної полінейропатії за рахунок застосування препаратів, які блокують активність ключового ферменту синтезу окису азоту - NO-синтази, що дозволить підвищити ефективність вказаного ускладнення цукрового діабету та запобігти його прогресуванню й розвитку якнайменше синдрому стопи діабетика.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно винаходу, щурам із стрептозотоцин-індукованим цукровим діабетом одноразово внутрішньоочеревинно вводять 20мг/кг NG-HiTro-L-аргініну, механізм дії якого полягає у блокуванні активності NO-синтази.

Суть винаходу полягає у блокуванні активності ендogenous окису азоту за умов цукрового діабету. Відомо, що майже 10 років тому окис азоту (NO) британським журналом "Science" було оголошено "молекулою року.

Останнім часом було встановлено, що найпростіша речовина -NO-безперервно синтезується ферментативним шляхом з організму людини та тварин, виконуючи при цьому функцію одного з універсальних регуляторів метаболізму. Окрім регуляції фізіологічних функцій організму - регуляції тону судин в якості аденоблокатора, гальмування агрегації тромбоцитів та їх адгезії на стінках судин, регуляції синаптичної передачі нервового імпульсу, активації та/або пригнічення активності багатьох білків та ферментів, та ін. - відомою є роль NO у опосередкуванні гострих запальних реакцій. Показана продукція NO активованими макрофагами. Доведено, що цитостатичні та цитотоксичні ефекти макрофагів за умов запалення здійснюються через NO - шляхом активації NO-синтази, котра перетворює аргінін у NO. Синтезований окис азоту за умов гострого запалення сприяє розвитку вазодилатації (частіше всього локальної), локальному ураженню паренхіми органу, який підпадає під запалення, та його послідовчу ішемію. Зазначені ефекти NO сприяють розвитку гострого запального ураження паренхіми підшлункової залози, - такий ланцюговий процес передуює розвитку цукрового діабету.

Спосіб здійснюється таким чином.

Експериментальні дослідження проводили за умов хронічного експерименту на 33 щурах-самцях лінії Вістар, котрих годували стандартною дієтою. Щурам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх містили у стандартних умовах із 12-год. зміною світла та темряви.

Експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) моделювали через внутрішньоочеревинне застосування стрептозотоцину (СТЗ; 60мг/кг; "Serva", Німеччина; препарат готували у розчині натрієвого цитратного буферу, рН=4.5), котрий індукує селективну загибель β -клітин підшлункової залози. Формування ЕЦД перевіряли на 2-у добу після введення СТЗ через визначення вмісту глюкози в крові щурів, отриманій з хвостової вени, за допомогою стріп-смуги ("One Touch", Німеччина). До послідовних дослідів обиралися лише ті щури, концентрація глюкози в крові котрих перевищувала 15ммоль/л. Щурів досліджували 6 тижнів без лікування, - цей термін є достатнім для формування експериментальної діабетичної периферичної полінейропатії (ЕДПН), - після чого починали лікування. Щурам із ЕДПН вводили інгібітор NO-синтази - NG-HiTro-L-аргінін, котрий розчиняли у 0.9% фізіологічному розчині безпосередньо перед застосуванням та вводили щурам внутрішньоочеревинно дозою 20мг/кг.

Виділяли такі дослідні групи: 1) контрольна група (n=10), щурам котрої вводили розчин натрієвого цитратного буферу (рН=4.5); 2) щури з ЕДПН (n=10), котрих не лікували; 3) щури з ЕДПН, котрим вводили NG-HiTro-L-аргінін дозою 20мг/кг (n=13).

У щурів із ЕДПН визначали маси тіла, вміст глюкози в крові та вимірювали швидкість проведення збудження по хвостовому нерву. Усі визначення проводили на 3-ю та 6-у доби кожного тижня лікування (тобто впродовж 7-10 тижнів дослідів). За нормалізацією досліджуваних показників висловлювали про ефективність застосування лікувальних заходів.

Завдяки введенню інгібітору NO-синтази - NG-HiTro-L-аргініну -відзначалася нормалізація швидкості проведення збудження по хвостовому нерву щурів.

Приклад конкретного застосування способу.

У щурів-самців лінії Вістар експериментальний цукровий діабет відтворювали через введення стрептозотоцину (60мг/кг, в/очер.). На другу добу після введення стрептозотоцину концентрація в крові глюкози зросла втричі стосовно попереднього показника, а також даних контрольних спостережень. Впродовж шести тижнів у щурів дослідної групи тривало зниження швидкості проведення збудження по хвостовому нерву.

Після введення NG-HiTro-L-аргініну дозою 20мг/кг досліджуваний показник став статистичне аналогічний такому, що його вимірювали у щурів у контрольних спостереженнях.

У порівнянні з прототипом, запропонований спосіб лікування експериментальної діабетичної полінейропатії є легше відтворюваним та надає можливість специфічно лікувати діабетичну полінейропатію через зменшення активності системи ендogenous окису азоту, що, в свою чергу, враховуючи його патогенетичне значення за умов цукрового діабету, дозволить покращити лікування вказаного контингенту хворих. Запропонований спосіб

лікування діабетичної полінейропатії є надійним та більш ефективним способом лікування діабетичної полінейропатії в експерименті, що є експериментальним підґрунтям перспективної можливості клінічного застосування з лікувальною метою при цукровому діабеті фармакологічних сполук, які блокують активність системи ендogenous окису азоту.

Література

1. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus //N. Engl. J. Med. -1993. -Vol.329. -P.977-986.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes // Lancet. -1998. -Vol.253. -P.837-853.
3. Гурьева И.В., Мамонтова Е.Ю. Оценка клинической эффективности препарата Мильгамма в терапии диабетической нейропатии // Тез. докл. I Российского диабетологического конгресса. -М., 1988. -С.103.