

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до ендокринології, хірургії та неврології, і може бути застосований у практичній охороні здоров'я для профілактики та 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.

Одним із звичайних порушень при цукровому діабеті є розвиток функціонального зрушення периферичної нервової системи з формуванням діабетичної периферичної полінейропатії (розвивається у більше ніж 60% хворих на цукровий діабет). До симптомів цього захворювання відносять болі в кінцівках, м'язова слабкість аж до розвитку явищ паралічу, а також різноманітні дисфункції автономної нервової системи, наприклад, діарея або імпотенція. В разі вказаних індукованих діабетом порушень зменшується швидкість проведення збудження по чутливим та моторним нервам, що є мірою визначення ступеня розвитку зрушення периферичної нервової системи. Страждання, які терплять хворі із полінейропатіями та їх ускладненнями, сприяють розвитку не тільки фізичних, але й психічних розладів, значним чином погіршують якість життя.

Відомі способи профілактики 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 належного ефекту за умов лікування діабетичної полінейропатії.

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб профілактики діабетичної полінейропатії через застосування з профілактичною метою препаратів-інгібіторів сорбітолового шляху обміну глюкози - інгібіторів альдозоредуктази (міонозитол, сорбініл та ін.), а також тіолових сполук (унітіол, тіосульфат натрію та ін.) [3,4]. Але при всьому цьому, незважаючи на наявність широкого арсеналу медикаментозних засобів, які вживаються для профілактики та лікування дистальних діабетичних полінейропатій, - всі вони мають низку серйозних недоліків. Негативною стороною застосування вказаних препаратів для профілактики діабетичної полінейропатії є той факт, що ці фармакологічні засоби є ефективними за умов компенсації та субкомпенсації вуглеводного обміну, а для досягнення результату необхідним є їх прийом протягом тривалого часу, що пов'язано з побічною та токсичною дією на органи та тканини. Не слід також забувати про високу ціну цих препаратів.

В основу винаходу поставлено задачу вдосконалення способу профілактики 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 за 30 хвилин до ін'єкції стрептозотоцину одноразово внутрішньоочеревинно вводять 20мг/кг NG-нітро-L-аргініну, механізм дії якого полягає у блокуванні активності NO-синтази, та альфа-ліпоеву кислоту (ЛК) дозою 50мг/кг.

Суть винаходу полягає у блокуванні активності ендогенного 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 в організмі людини та тварин, виконуючи при цьому функцію одного з універсальних регуляторів метаболізму. Окрім регуляції фізіологічних функцій організму - регуляції тону судин в якості адреноблокатора, 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 55 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, pH=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). Щурам за 30 хвилин до ін'єкції стрептозотоцину інгібітор NO-синтази - NG-нітро-L-аргінін дозою 20мг/кг та ЛК дозою 50мг/кг вводили внутрішньоочеревинно одноразово.

Виділяли такі дослідні групи: 1) контрольна група (n=10), щурам котрої вводили розчин натрієвого цитратного буферу (pH=4.5); 2) щури з ЕДПН (n=10), котрих не лікували; 3) щури, яким за 30 хвилин до ін'єкції стрептозотоцину вводили внутрішньоочеревинно одноразово інгібітор NO-синтази - NG-нітро-L-аргінін дозою 20мг/кг (n=10); 4) щури, яким за 30 хвилин до ін'єкції стрептозотоцину вводили внутрішньоочеревинно одноразово ЛК дозою 50мг/кг (n=10); 5) щури, яким за 30 хвилин до ін'єкції стрептозотоцину вводили внутрішньоочеревинно одноразово інгібітор NO-синтази - NG-нітро-L-аргінін дозою 20мг/кг та ЛК дозою 50мг/кг (n=15).

У щурів всіх дослідних груп визначали масу 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-нітро-L-аргініну, а також ЛК 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.

За умов завчасного введення NG-нітро-L-аргініну дозою 20мг/кг та ЛК дозою 50мг/кг досліджуваний показник став статистично аналогічний такому, що його вимірювали у інтактних щурів.

У порівнянні з прототипом, запропонований спосіб профілактики експериментальної діабетичної полінейропатії є легше відтворюваним та надає можливість специфічно лікувати діабетичну полінейропатію через зменшення активності системи ендogenousного окису азоту, що, в свою чергу, враховуючи його патогенетичне значення за умов цукрового діабету, дозволить покращити як лікування вказаного контингенту хворих, так і периферичну полінейропатію. Запропонований спосіб профілактики діабетичної полінейропатії є надійним та більш ефективним способом профілактики діабетичної полінейропатії в експерименті, що є експериментальним підґрунтям перспективної можливості клінічного застосування з профілактичною метою при цукровому діабеті фармакологічних сполук, які блокують активність системи ендogenousного 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 P5rospective 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. Ефимов А.С., Ткач С.Н. Лечение диабетической полиневропатии // Сов. мед.-1985.-№2.-С.11-13.

4. Goto Y., Oikava N., Acanuma Y. et al. Clinical study on a new aldose reductase inhibitor (ONO-2335) in diabetic neuropathy // Jap. Diabet. Soc. -1985. -Vol.28, N2.-P.211-215.