

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 підносній 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'язева 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.

Відомі способи лікування діабетичної полінейропатії шляхом застосування інсулінотерапії, а також вживання пероральних цукрознижуючих препаратів [1,2], що дозволяють 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 лікування діабетичної полінейропатії через застосування відомих несиметричних складних ефірів 1,4-дигідропіридин-3,5-дікарбонових кислот, відомих в клінічній практиці як антагоністи кальцієвих рецепторів [3]. При застосуванні вказаних похідних дигідропіридину у вигляді таблеток, драже, гранулятив, мікстур, емульсій, суспензій або розчинів в діапазоні доз від 0.1 до 10мг/кг маси тіла відмічається їх спеціальна терапевтична дія на периферичну нервову систему.

Але негативною стороною застосування даного засобу лікування діабетичної полінейропатії є той факт, що вказані 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. Окрім цього, автори не можуть пояснити механізм реалізації терапевтичної дії похідних дигідропіридину при лікуванні діабетичної полінейропатії, називаючи його "неочікуваним" [3], через що можливо припустити недосліджуваність можливих негативних ефектів внаслідок його прийому протягом тривалого терміну.

В основу винаходу поставлено задачу вдосконалення способу лікування діабетичної полінейропатії за рахунок застосування препаратів, які блокують активність ключового ферменту синтезу окису азоту - NO-синтази та сприяють інтенсифікації метаболізму, 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 внутрішньоочередовно вводять 100 мг/кг пентоксифіліну, механізм дії якого полягає у блокуванні активності NO-синтази, а також додатково протягом 4 тижнів вводять альфа-ліпоеву кислоту внутрішньоочередовно дозою 50мг/кг.

Суть винаходу полягає у блокуванні активності ендогенного окису азоту за умов цукрового діабету, а також у підсиленні метаболічних процесів в організмі.

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 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 послідовочу ішемію. Зазначені ефекти NO сприяють розвитку гострого запального ураження паренхіми підшлункової залози, - такий ланцюговий процес передуює розвитку цукрового діабету.

Відомо також, що альфа-ліпоева кислота (ЛК) надає антиоксидантну, мембраностабілізуючу, гіполіпідемічну, а також антидіабетичну дію.

Спосіб здійснюється таким чином.

Експериментальні дослідження проводили за умов хронічного експерименту на 61 щурі-самці 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 внутрішньоочередовне застосування стрептозотоцину (СТЗ; 60мг/кг; 'Serva', Німеччина; препарат готували у розчині натрієвого цитратного буферу, рН=4.5), котрий індукує селективну загибель  $\beta$ -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 внутрішньоочередовно одноразово вводили пентоксифілін дозою 100 мг/кг, а також ЛК дозою 50 мг/кг одноразово на добу 6 разів на тиждень (1-6 доби, за винятком першого тижня, коли введення ЛК здійснювали впродовж 2-6 доби) впродовж 4 тижнів.

Виділяли такі дослідні групи: 1) контрольна група (n=10), щурам якої вводили розчин натрієвого цитратного буферу (рН=4.5); 2) щури з ЕДПН (n=10), котрих не лікували; 3) щури з ЕДПН, котрим вводили пентоксифілін дозою 100 мг/кг (n=12); 4) щури з ЕДПН, котрим вводили ЛК дозою 50 мг/кг (n=12); 5) щури з ЕДПН, котрим вводили пентоксифілін дозою 100мг/кг та ЛК дозою 50мг/кг (n=17).

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 сумісному введенню пентоксифіліну та 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.

Після сумісного введення пентоксифіліну (100мг/кг) та ЛК (50мг/кг) досліджуваний показник став статистично аналогічний такому, що його вимірювали у щурів у контрольних спостереженнях.

У порівнянні з прототипом, запропонований спосіб лікування експериментальної діабетичної полінейропатії є легше відтворюваним та метою при цукровому діабеті фармакологічних сполук, які сприяють інтенсифікації метаболізму в організмі хворих.

#### 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. - 998. - Vol.253. -P.837-853.

3. Трабер Й., Гиспан В.Х. Средство для лечения диабетической полинейропатии. - Патент Российской Федерации RU №2043102. -1995.