

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ХЕЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЦИНКА С АМИНОКИСЛОТАМИ HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF ZINC CHELATE COMPLEXES WITH AMINO ACIDS

*В.П. Котегов**, *А.В. Сульдин*, *М.В. Липина*, *Н.А. Иванова*, *К.К. Поршнева*
*V.P. Kotegov**, *A.V. Suldin*, *M.V. Lipina*, *N.A. Ivanova*, *K.K. Porshnev*

ГБОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Минздравсоцразвития России, Пермь
Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цинковые соли, аминокислоты, крысы, аллоксановый диабет, глюкоза, токсичность

KEY WORDS: zinc salts, amino acids, rats, alloxan diabetes, glucose, toxicity

РЕЗЮМЕ: В опытах на крысах с аллоксановым диабетом изучена гипогликемическая активность цинковых солей оротовой и γ -аминомасляной кислоты, оротовой и ϵ -аминокапроновой кислоты, N-ацетил- ϵ -аминокапроновой кислоты. Показано, что цинковые соли ω -аминокислот обладают гипогликемическим действием, сопоставимым с таковым препаратов сравнения.

ABSTRACT: Hypoglycemic activity of zinc salts of orotic and γ -aminobutyric acid, orotic and ϵ -aminocaproic acid, N-acetyl- ϵ -aminocaproic acid studied in experiments on rats with alloxan diabetes. It is shown that zinc salts of ω -amino acids have a hypoglycemic effect comparable to the effect of comparator drugs.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы большое внимание уделяется изучению влияния эссенциальных микроэлементов на здоровье человека. Это связано со значительной распространенностью дефицита микроэлементов среди всех групп населения, чувствительностью органов и систем человека к их недостатку, а также с принципиальными изменениями в методах и практике диагностирования недостаточности микроэлементов в организме человека с целью лечения и профилактики минералдефицитных состояний.

Одним из эссенциальных микроэлементов является цинк, не обладающий способностью накапливаться в организме. Развитие цинк-дефицита традиционно связывают с особенностями питания, недостаточностью микроэлемента в рационе (Козаренко, 2008). Впервые цинкдефицитные состояния в 1963 г. описал А. Прасад как синдром карликовости, гипогонадизма, нарушения нормального оволосения, атрофии яичек, предстательной железы и тяжелой железодефицитной анемии.

Цинк – это преимущественно внутриклеточный ион, участвующий в многочисленных реакциях, приводящих либо к синтезу, либо к деградации важнейших метаболитов. Цинк является составной частью более 300 ферментов, в том числе карбоангидразы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, карбоксипептидазы, алкогольдегидрогеназы. Цинк необходим для функционирования более чем 1000 различных белков и нуклеопротеидов. Он требуется для образования эритроцитов и других форменных элементов крови. Zn играет важную роль в метаболизме РНК и ДНК, в функционировании Т-клеточного звена иммунитета, в обмене белков, липидов и углеводов. Такие жизненно важные гормоны, как кортикотропин, соматотропин, гонадотропины и инсулин являются Zn-зависимыми. При сахарном диабете отмечаются дефицит цинка в паренхиме поджелудочной железы, повышение его уровня в крови и усиленное выделение с мочой (Рихванов и др., 2009).

*Адрес для переписки: Котегов Виктор Петрович; д.м.н., проф.; E-mail: kotegov-vp@pfa.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах на крысах с аллоксановым диабетом изучены сахароснижающие свойства ряда цинковых солей ω -аминокислот, синтезированных в лаборатории органического синтеза ВНИЦ БАВ под руководством д.х.н. Плешакова М.Г. (п. Старая Купавна). Это цинковая соль оротовой и γ -аминомасляной кислоты (соединение №1), цинковая соль оротовой и ε -аминокапроновой кислоты (соединение №2), цинковая соль N-ацетил- ε -аминокапроновой кислоты (соединение №3). Кроме того, исследована активность самой N-ацетил- ε -аминокапроновой кислоты (соединение №4).

Аллоксангидрат (Lachema) вводили крысам, голодавшим 24 часа, внутримышечно по 170 мг/кг. Апробацию соединений начинали спустя 1 месяц после затравки. Изучаемые вещества вводили через рот в эквитоксических дозах, равных 0,2, 0,03 и 0,01 ДЛ₅₀. Уровень гликемии характеризовали глюкозооксидазным методом до, а также через 5 часов после начала опыта. В качестве эталонов сравнения использовали препараты метформин и гликлазид.

Острую токсичность соединений изучали на белых мышах при внутрибрюшинном введении.

Результаты исследований обработаны статистически с определением t-критерия Стьюдента на персональном компьютере с помощью статистических программ Windows XP (Excel). Данные представлены в виде выборочного среднего (M), ошибки среднего (m) и достигнутого уровня значимости P. Минимальный уровень статистической значимости различий – при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что соединения №№1, 2 и 3 в эквитоксических дозах, равных 0,2ДЛ₅₀, оказывают сопоставимое с эталонами сравнения сахароснижающее действие (табл. 1). Наибольший эффект при этом отмечен у соединений №№ 1 и 3, которые были дополнительно изучены в дозах, равных 0,03 и 0,01 ДЛ₅₀. Более выраженная активность в этих условиях отмечена у соединения №3 – цинковой соли N-ацетил- ε -аминокапроновой кислоты. Для выяснения роли цинка в развитии гипогликемического действия данного вещества была проведена сравнительная оценка специфической активности самой N-ацетил- ε -аминокапроновой кислоты – соединения №4. При введении последнего в дозе 32 мг/кг сахароснижающего эффекта,

Таблица 1. Влияние цинковых солей ω -аминокислот на уровень гликемии крыс с аллоксановым диабетом

Серия опытов	Доза		Уровень гликемии, ммоль/л		Изменение гликемии, %
	от ДЛ ₅₀	мг/кг	0	5 час.	
					5 час.
Соединение №1	0,2	12	13,06 ± 1,3	6,24 ± 1,2	- 52,2 ± 4,9*
	0,03	1,7	10,94 ± 1,0	6,88 ± 0,6	- 37,1 ± 0,5*
	0,01	0,6	13,35 ± 1,6	9,85 ± 1,4	- 26,2 ± 1,3
Соединение №2	0,2	15	14,12 ± 0,5	8,81 ± 0,4	- 37,6 ± 2,6*
Соединение №3	0,2	32	11,81 ± 1,3	5,38 ± 0,6	- 54,4 ± 3,8*
	0,03	4,7	10,35 ± 0,5	5,30 ± 0,2	- 48,8 ± 4,8*
	0,01	1,6	11,39 ± 1,8	7,09 ± 1,3	- 37,8 ± 2,9*
Соединение №4	0,005	32	12,20 ± 0,73	9,46 ± 0,61	- 20,3 ± 1,6
Метформин	0,2	80	13,66 ± 1,5	6,90 ± 0,6	- 49,5 ± 3,8*
Гликлазид	0,2	80	11,89 ± 0,59	7,07 ± 0,58	- 40,5 ± 3,6*
Контроль	–	–	11,87 ± 0,73	9,46 ± 0,61	- 20,3 ± 1,6

Примечание: * достоверность отличий по сравнению с контролем при $p < 0,05$

Таблица 2. Острая токсичность цинковых солей ω-аминокислот

Серия опытов	ДЛ ₅₀ , мг/кг, мыши, внутрибрюшинное введение
Соединение №1	58 (41 – 79)
Соединение №2	77 (58 – 100)
Соединение №3	158 (115 – 220)
Соединение №4	5700 (4488 – 7240)
Метформин	390 (275 – 550)
Гликлазид	410 (295 – 575)

в отличие от его цинковой соли, отмечено не было (табл. 1).

При изучении острой токсичности показано, что соединения №№ 1 и 2 токсичнее эталонов сравнения в 5,1–7,1 раза, а соединение №3 – в 2,5 раза (табл. 2).

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что цинковые соли ω-аминокислот обладают гипогликемическим действием, сопоставимым с таковым препаратов сравнения. Для N-ацетил-ε-аминокапроновой ки-

слоты решающая роль цинка в развитии сахароснижающего эффекта, равно как и в одновременном повышении токсичности, не вызывает сомнений.

ЛИТЕРАТУРА

Козаренко В.Г. Дефицит цинка у детей с задержкой роста и полового развития. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2008. 24 с.

Рихванов Л.П., Барановская Н.В., Игнатова Т.Н. Элементный состав органов и тканей человека // Проблемы биогеохимии и геохимической экологии. 2009. №1(9). С.67–77.