

О.П. Кіхтяк

ЗМІНИ ГЛІКЕМІЇ ПІД ВПЛИВОМ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ У ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ДІАБЕТОМ НА ТЛІ ВИСОКОКАЛОРІЙНОЇ ДІЄТИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

ВСТУП

Велике значення у вивченні дії лікарських засобів на моделі експериментального діабету мають як спосіб його відтворення, так і деталі лікування. Що точніше моделюються патогенетичні прояви, то вірогіднішими будуть результати експерименту.

У журналі "Metabolism" за 2000 р. з'явилась публікація, яка започаткувала новий етап в експериментальній діабетології. Було описано новий спосіб створення моделі цукрового діабету 2-го типу за допомогою комбінування дієти та введення стрептозотоцину у щурів, що дає можливість відтворити інсулінорезистентність [14]. Суть методу полягає у дотриманні спеціального режиму харчування (40% жирів із мінімумом білків) впродовж двох тижнів із подальшим внутрішньовенним введенням стрептозотоцину з розрахунку 50 мг/кг/добу. Для експерименту відбирали семитижневих щурів-самців лінії Sprague-Dawley.

Дослідники з'ясували, що перед введенням стрептозотоцину рівень глюкози у щурів нової моделі, які були вигодовані на жирній дієті (Fat-Fed rats), порівняно з контрольною групою щурів на звичайному вигодовуванні (Chow-Fed rats) не змінився, на відміну від інсуліну, вільних жирних кислот і тригліцеридів, вміст яких виражено збільшився. У відповідь на стимуляцію глюкозою концентрація інсуліну в крові щурів Fat-Fed зросла вдвічі, а кліренс глюкози в адипоцитах на тлі максимальної інсулінової стимуляції вірогідно зменшився. Після ін'єкції стрептозотоцину (STZ) рівні глюкози, інсуліну, вільних жирних кислот, тригліцеридів вірогідно зросли у групі щурів Fat-Fed/STZ порівняно з групою Chow-Fed/STZ. Щури Fat-Fed/STZ не мали інсулінопенії, але характеризувались вираженою гіперглікемією та вищою інсуліновою відповіддю на глюкозну стимуляцію порівняно зі щурами Chow-Fed/STZ. Не менш важливою характеристикою цієї моделі виявилась її придатність

для тестування антидіабетичних засобів на прикладі сенситайзерів і секретогогів у щурів різних ліній [6, 12, 15].

У нашому дослідженні ми вирішили відтворити низькодозовий стрептозотоциновий діабет (30 мг/кг) з одночасним призначенням дієти, багатої на вуглеводи та жири, у щурів-самців лінії Wistar. Метою нашого дослідження було порівняння впливу трьох антидіабетичних препаратів (піоглітазон, метформін, глімепірид) на вміст глюкози натще і глікованого гемоглобіну у щурів із таким експериментальним діабетом, який у найкращий спосіб міг би відтворити патогенетичну картину цукрового діабету 2-го типу.

Щодо засобів лікування з літератури відомо, що в експериментальних дослідженнях використовують різноманітні дозування метформіну (100, 250, 300, 500, 750 мг/кг), шляхи його введення (пероральний, внутрішньовенний), тривалість курсу лікування (від одного дня до двох місяців), а також інтервал між прийманням і забиранням крові для дослідження (60-120 хв.) [8, 16, 18]. Водночас відзначають, що призначення щурам метформіну 850 мг/кг не дає вираженого гіпоглікемічного ефекту порівняно з низькими і середніми дозуваннями, а результати високодозового лікування метформіном не відрізнялись від лабораторних показників групи нелікованих щурів [5]. Подібні тенденції простежуються у клінічних дослідженнях, коли низькі дози метформіну більш доцільні з огляду на побічні ефекти, серцево-судинний ризик і навіть ефективніші з точки зору антигіперглікемічної дії [3, 19].

В експериментальних дослідженнях використовують пероральне введення метформіну з їжею, у вигляді розчину в дистильованій воді або безпосередньо у шлунок. За орального введення тваринам метформіну в дозі 100 мг/кг досягається плато його концентрації у крові через 60 хв. із тривалістю понад 120 хв. [4].

Доза піоглітазону для лікування щурів зі стрептозотоциновим діабетом становить 10 мг/кг,

його призначають впродовж 4 тижнів [9]. Вказаних доз і тривалості лікування було досить для отримання статистично значущих змін вмісту глюкози у крові. В інших роботах дозування піоглітазону збільшували до 30 мг/кг, а термін лікування обмежували двома тижнями, що також було достатнім для спостереження змін метаболічних показників [13]. Глімепірид зазвичай призначають у дозі 1 мг/кг маси щурів перорально [10, 11].

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

До експериментального дослідження включено 167 статевозрілих щурів-самців лінії Wistar, масою 250-300 г, отриманих із розплідника Інституту фармакології і токсикології АМН України (м. Київ). Група інтактного контролю налічувала 15 здорових тварин, 152 щурам вводили стрептозотозин. Перед початком експерименту, а саме перед навантаженням стрептозотозином і щотижня до виведення щурів із досліджу (перед і на 15-й, 30-й і 45-й день після інтраперитонеального навантаження стрептозотозином) відбирали кров для визначення глюкози шляхом нанесення поверхневих насічок на кінчику хвоста у стерильних умовах. Для визначення вмісту глюкози у периферичній крові використовували електронний глюкометр Accu-Chek Active (Rouche Group, Німеччина) з відповідними тест-смужками. Одиниці вимірювання глюкози у крові натще – ммоль/л. Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) в еритроцитах оцінювали колориметричним методом Данилової Л.А., Лопатиної Н.І. [1]. Концентрацію глікованого гемоглобіну виражали у відсотках.

Моделювання ЦД-2 здійснювали у два етапи. На першому етапі всіх 152 щурів впродовж 4 тижнів утримували на висококалорійній дієті, що включала 51-52% вуглеводів, 31-32% жирів і 16-17% білків. Збагачення жирами забезпечували за рахунок додавання твердого свинячого жиру. Протягом 4 тижнів тварини мали необмежений доступ до їжі й води. Перед початком та після завершення першого етапу експерименту в усіх щурів вимірювали масу тіла й рівень глюкози у периферичній крові.

Після 4 тижнів розпочинали другий етап дослідження. Щурів утримували від їжі впродовж 8-12 год. і визначали рівень глюкози натще у периферичній крові; рівень коливався від 3,5 ммоль/л до 6,1 ммоль/л, середнє значення складало 4,64±0,10 ммоль/л.

Потім усім тваринам інтраперитонеально одноразово вводили щойно приготований розчин стрептозотозину (Sigma, США) на натрій-цитратному буфері (pH=4,5) із розрахунку 30 мг/кг маси тіла. Після періоду в 4-5 год. без їжі й води тварин переводили на стандартне харчування віварію (вуглеводів 60-70%, жирів 4-10%, білків 18-20%).

Відтворення ЦД-2 підтверджували на 7-му добу після навантаження стрептозотозином шляхом визначення концентрації глюкози натще у периферичній крові (після попереднього голодування впродовж 8-12 год.). З експерименту виключили 17 щурів, у яких на 7-й день вміст глюкози був нижчим від 10 ммоль/л, і ЦД не розвинувся. Ефективність моделювання ЦД-2 складала 88,8%. У 135 щурів, що залишилися, вміст глюкози натще складав у середньому 23,5±1,7 ммоль/л і коливався в межах 11,2-33,3 ммоль/л.

Впродовж 2 тижнів після навантаження стрептозотозином загинуло 16 тварин. У решти 119 рівень глюкози в крові коливався від 10,6 ммоль/л до 25,4 ммоль/л; середнє значення складало 18,5±1,4 ммоль/л. Ці 119 щурів були у випадковому порядку розподілені у 4 серії досліджень. У виділених серіях середні показники маси тіла та глікемії натще статистично не відрізнялись.

У першу серію (контроль, ЦД-К) увійшли 59 щурів, які впродовж наступних 30 діб після навантаження стрептозотозином перебували на стандартному раціоні віварію і не отримували ніякого лікування. На 15-ту добу після навантаження стрептозотозином із цієї серії вивели 19 щурів для контролю стану гомеостазу (біохімічні дослідження) і чинників регуляції обміну вуглеводів (імуноферментні аналізи) на відмітці "перед початком лікування".

Щурам трьох інших серій починаючи з 15-ї доби після навантаження стрептозотозином проводили спеціальне протидіабетичне лікування.

Тварини другої експериментальної серії (ЦД-М, 20 щурів) впродовж 30 діб отримували метформін одноразово перорально в дозі 500 мг/кг/добу, 20 щурів третьої експериментальної серії (ЦД-П) отримували піоглітазон у дозі 30 мг/кг/добу, а 20 щурів четвертої експериментальної серії (ЦД-Г) – глімепірид у дозі 1 мг/кг/добу. Обрані дозування препаратів в експериментальних до-

слідженнях не випадкові, оскільки саме такі використовуються у цілій низці досліджень [7, 17].

На 30-ту та 45-ту добу після введення стрептозотину у групі ЦД-К виводили по 20 щурів з експерименту, а у серіях ЦД-М, ЦД-П і ЦД-Г – по 10 щурів (відповідно на 15-ту і 30-ту добу після початку протидіабетичного лікування). Тривалість лікування складала 30 діб.

Використані в експериментальній роботі протоколи дослідження розроблено у відповідності до положень міжнародних принципів гуманного поводження з тваринами, викладених у Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press Washington, D.C. 1996), Законі України № 3447-IV від 21.02.2006 р. "Про захист тварин від жорстокого ставлення" і ухвалених Комісією з біоетики Донецького національного медичного університету імені Максима Горького.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На 7-му добу після введення стрептозотину порівняно з показником перед його введенням спостерігали високу вірогідну відмінність вмісту глюкози у крові ($p < 0,001$) в усіх групах. Це ж стосується і показників глюкози у крові на 15-ту добу порівняно з 7-мою добою після введення стрептозотину ($p < 0,001$). У групі контролю (ЦД-К), де лікування не проводили, між даними 30-ї доби та 45-ї доби порівняно з 15-ю добою не спостерігали вірогідних змін у даних глікемії ($p = 0,329$ і $p = 0,901$ відповідно).

Між даними 30-ї та 45-ї доби групи лікування глімепіридом (ЦД-Г) порівняно з 15-ю добою значення вірогідності різниці у рівнях глюкози натще були такими: $p = 0,368$ і $p = 0,383$ від-

повідно. Між даними 30-ї та 45-ї доби групи лікування піоглітазоном (ЦД-П) порівняно з 15-ю добою вірогідність різниці у глікемії натще була такою: $p = 0,139$ і $p = 0,842$ відповідно. Натомість різниця між показниками вмісту глюкози натще на 45-у добу у групі лікування метформіном (ЦД-М) порівняно з 15-ю добою мала тенденцію до вірогідності ($p = 0,057$), а між даними 30-ї та 15-ї доби вірогідної різниці за цим показником не виявлено ($p = 0,384$).

Зміни вмісту глюкози у крові щурів натще наведено у табл. 1.

Відсутність у групі контролю вірогідної різниці між показниками глікемії натще на 30-ту, 45-ту добу та на 15-ту добу після введення стрептозотину свідчить про добре відтворений ЦД, що не супроводжувався самостійним одужанням щурів.

Водночас щодо відсутності таких змін глікемії на тлі лікування глімепіридом і піоглітазоном щурів-самців лінії Wistar можемо висловити декілька пояснень. По-перше, відтворений нами ЦД у щурів був покликаний насамперед імітувати інсулінорезистентність. По-друге, нашим завданням було вивчення впливу препаратів на інсулінорезистентність, через яку проявляється і властивість знижувати глюкозу. Власне, тому у подальшому ми аналізували зміни на тлі введення препарату не лише порівняно з вихідними даними (інтактним контролем), але й у порівнянні з показниками групи контролю того ж терміну.

Крім того, подібну картину змін щодо іншого секреторагу – "золотого стандарту гіпоглікемічної дії" глібенкламіду (також похідне сульфанілсечовини, як і глімепірид), знаходимо й у

Таблиця 1

Динаміка змін вмісту глюкози у крові натще у контрольних і дослідних тварин ($M \pm m$)

Групи тварин	Глюкоза (ммоль/л)	перед введенням стрептозотину	на 7-му добу	на 15-ту добу	на 30-ту добу	на 45-ту добу
ЦД-К		4,64±0,10 (n=62)	11,91±0,51** (n=60)	19,13±0,83** (n=44)	20,62±1,33 (n=40)	19,38±0,77 (n=20)
ЦД-Г		4,69±0,16 (n=30)	11,72±0,47** (n=25)	18,66±1,06** (n=25)	19,99±1,00 (n=20)	20,61±2,32 (n=10)
ЦД-М		4,61±0,13 (n=30)	11,14±0,39** (n=25)	18,69±0,78** (n=25)	17,81±0,63 (n=20)	16,13±0,56* (n=10)
ЦД-П		4,77±0,12 (n=30)	11,82±0,30** (n=25)	18,67±0,64** (n=25)	19,86±0,47 (n=20)	18,87±0,46 (n=10)

Примітка: ** – вірогідна різниця зі значенням попереднього терміну дослідження;

* – тенденція до вірогідності різниці зі значенням на 15-ту добу після введення стрептозотину.

літературі. Низка вчених [2] досліджували вплив розиглітазону, метформіну та глібенкламід на вміст глюкози в крові, функцію β -клітин, чутливість до інсуліну у щурів Zucker із ЦД та ожирінням. На початку обстеження щури віком 10 тижнів мали тяжку гіперглікемію, низьку функцію β -клітин острівців Лангерганса. Розиглітазон (PPAR- γ агоніст, як і піоглітазон) помітно знижував вміст глюкози в крові, метформін – помірно, а глібенкламід майже не впливав на глікемію. Через 6-8 тижнів лише розиглітазон попередив прогресуючу втрату маси β -клітин і виражено знизив їх загинелі. Розиглітазон підвищив чутливість до інсуліну у 10 разів, функцію β -клітин – у 5 разів і в 1,4 разу збільшив масу β -клітин. Метформін підвищив чутливість до інсуліну у 4 рази без впливу на функцію та об'єм β -клітин.

Згідно з нашими даними, метформін підвищував гіпоглікемічний ефект піоглітазону.

Водночас глімепірид на 45-ту добу спостереження, як і глібенкламід, про який згадували вище, глікемії не знижував. Порівняння експериментальних груп за рівнями глюкози у крові на 45-ту добу підтвердило переваги метформіну. На 45-ту добу під впливом глімепіриду та піоглітазону рівень глюкози у крові порівняно з групою контролю не зазнав змін ($p=0,666$, $p=0,552$ відповідно), а на тлі метформіну вірогідно знизився на 16,8% ($p=0,007$).

З рисунку 1 видно, що лише на тлі лікування метформіном вміст глюкози у крові щурів поступово знижувався від 15-ї до 45-ї доби спостереження.

Зміни рівня HbA1c у контрольній та експериментальних групах на 15-ту, 30-ту та 45-ту добу експерименту наведено у табл. 2.

Порівняно з вихідним рівнем (15-та доба) на 30-ту добу спостерігали вірогідні зміни вмісту HbA1c ($p=0,002$) у групі контролю зі зростан-

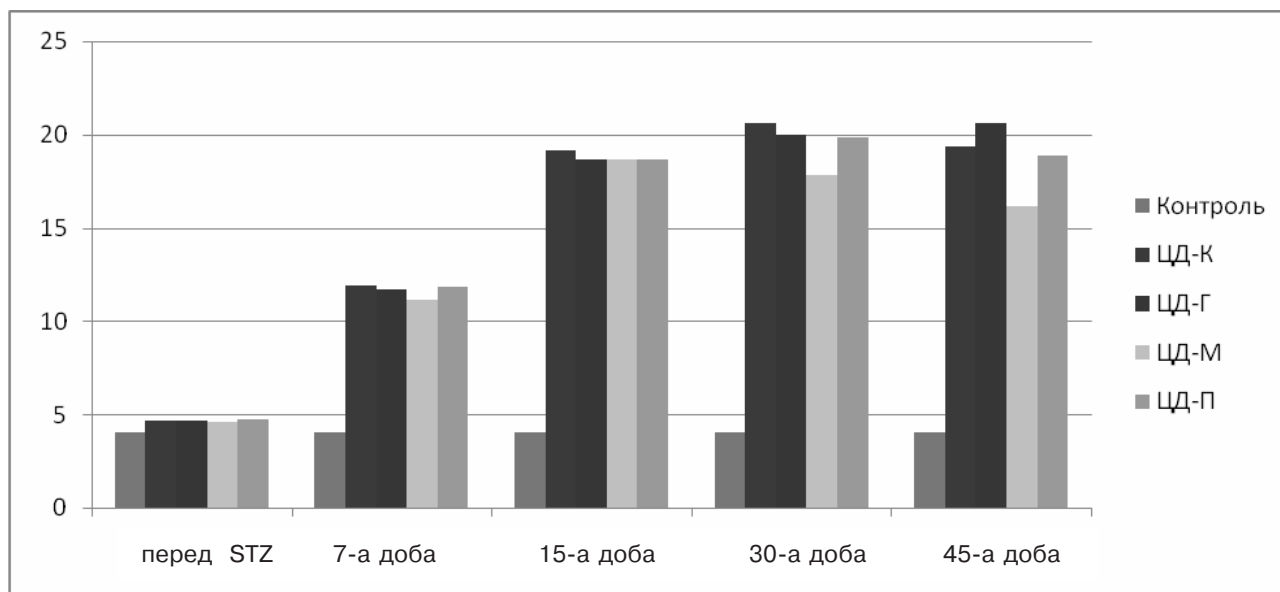


Рис. 1. Значення глікемії натще у щурів-самців усіх груп експериментального дослідження.

Таблиця 2

Динаміка рівня HbA1c у щурів (M $\pm$ m)

Групи тварин \ HbA1c (%)	на 15-ту добу	на 30-ту добу	на 45-ту добу
ЦД-К	3,36 $\pm$ 0,15, n=19	5,08 $\pm$ 0,38**, n=20	6,75 $\pm$ 0,39**, n=20
ЦД-Г	3,36 $\pm$ 0,15, n=19	5,36 $\pm$ 0,24**, n=10	6,29 $\pm$ 0,51**, n=10
ЦД-М	3,36 $\pm$ 0,15, n=19	5,20 $\pm$ 0,28**, n=10	5,79 $\pm$ 0,22**, n=10
ЦД-П	3,36 $\pm$ 0,15, n=19	5,12 $\pm$ 0,21**, n=10	5,62 $\pm$ 0,19**, n=10

Примітка: ** – вірогідна різниця з показником на 15-ту добу після введення стрептозотоцину.

ням показника на 51,2%, а на 45-ту добу – на 100% ($p < 0,001$).

Порівняно з вихідним рівнем на 30-ту добу лікування глімепіридом рівень HbA1c вірогідно підвищився на 59,5% ($p < 0,001$), а на 45-ту добу – на 87,2% ($p < 0,001$).

На 30-ту добу на тлі метформіну рівень HbA1c вірогідно підвищився на 54,7% ($p < 0,001$), а на 45-ту – на 72,4% ($p < 0,001$).

У щурів, які отримували піоглітазон, рівень HbA1c на 30-ту добу вірогідно підвищився на 52,4% ($p < 0,001$), на 45-ту – на 67,2% ($p < 0,001$).

Водночас на 45-ту добу під впливом глімепіриду рівень HbA1c був нижчим від такого у групі контролю на 6,8% ($p = 0,253$), на тлі метформіну та піоглітазону – на 14,2% ($p = 0,029$) і 16,8% ($p = 0,006$) відповідно.

Отже, можна дійти висновку, що у тих щурів, які отримували піоглітазон, відбувся найменший вірогідний приріст рівня HbA1c за 30 днів лікування (від 15-ї до 45-ї доби). Отримані дані узгоджуються з наведеним вище експериментальним дослідженням [2], де найбільші зміни рівня глюкози спостерігали під впливом розиглітазону (група PPAR- γ агоністів, до якої входить і піоглітазон).

ВИСНОВКИ

1. Метформін у дозі 500 мг/кг/добу, піоглітазон у дозі 30 мг/кг/добу, на відміну від 1 мг/кг/добу глімепіриду, впливали на глікемію натще та вміст глікованого гемоглобіну у щурів-самців лінії Wistar зі стрептозотоциновим діабетом на тлі висококалорійної дієти.

2. Метформін і, більшою мірою, піоглітазон знижували рівень глікованого гемоглобіну на 45-ту добу експерименту у щурів-самців лінії Wistar.

3. Під впливом лікування метформіном спостерігали зниження вмісту глюкози натще у крові після 30 днів лікування щурів-самців лінії Wistar.

4. Використання моделі стрептозотоцинового діабету на висококалорійній дієті у щурів-самців лінії Wistar, яка відтворює наявність інсулінорезистентності, дозволило довести ефективність і перевагу призначення сенситайзерів (метформіну, піоглітазону) перед стимулятором виділення інсуліну – глімепіридом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Данилова Л.А., Лопатина Н.И. Колориметрический метод определения гликозилированных

гемоглобинов. // Лаб. дело. – 1986. – №5. – С. 281-283.

2. Atkinson L.L., VcDonald-Dyck C., Benkoczi C., Finegood D.T. Effect of chronic rosiglitazone, metformin and glyburide treatment on beta-cell mass, function and insulin sensitivity in mZDF rats. // Diabetes Obes Metab. – 2008. – Vol. 10, №9. – P. 780-790.
3. Bailey C.J., Bagdonas A., Rubes J., McMorn S.O., Donaldson J., Biswas N., Stewart M.W. Rosiglitazone/metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study // Clin. Ther. – 2005. – Vol. 27(10). – P. 1548-1561.
4. Cheng J.T., Huang C.C., Liu I.M., Tzeng T.F., Chang C.J. Novel Mechanism for Plasma Glucose-Lowering Action of Metformin in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. 819-825.
5. Costa S., Goncales A., Areas A., Morgabel R.G. Effects of Metformin on QT and QTc Interval Dispersion of Diabetic Rats // Arq. Bras. Cardiol. – 2008. – Vol. 90(4). – P. 232-238.
6. Gaikwad A.B., Viswanad B., Ramarao P. PPAR gamma agonists partially restores hyperglycemia induced aggravation of vascular dysfunction to angiotensin II in thoracic aorta isolated from rats with insulin resistance // Pharmacol. Res. – 2007. – Vol. 55(5). – P. 400-407.
7. Larsen P.J., Jensen P., Sorensen R.V. Differential influences of peroxisome proliferators-activated receptors gamma and alpha on food intake and energy homeostasis // Diabetes. – 2003. – Vol. 52(9). – P. 2249-2259.
8. Matsumoto T., Noguchi E., Ishida K., Kobayashi T., Yamada N., Kamata K. Metformin normalizes endothelial function by suppressing vasoconstrictor prostanoids in mesenteric arteries from OLETF rats, a model of Type 2 diabetes // Am. J. Physiol. Heart Circ. – 2008. – Vol. 18. – P. 112-118.
9. Matsumoto T., Noguchi E., Kobayashi T., Kamata K. Mechanism underlying the chronic pioglitazone treatment-induced improvement in the impaired endothelium-dependent relaxation seen in aortas from diabetic rats // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – Vol. 42(7). – P. 993-1007.
10. Matsuura K., Mori Y., Kitahara Y., Miura K., Mine T., Tajima N. Differences in insulin secretion in portal blood following acute administration of glimepiride and glibenclamide: a study in OLETF rats // Diabetes. – 2003. – Vol. 52, Suppl. 1. – P. A126.
11. Mori Y., Ojima K., Fujimori Y., Aoyagi I., Kusama H., Yamazaki Y., Kojima S., Shibata N., Itoh Y., Tajima N. Effects of mitiglinide on glucose-induced insulin release into the portal vein and fat-induced triglyceride elevation in prediabetic and diabetic OLETF rats // Endocrine. – 2006. – Vol. 29(2). – P.309-315.

12. Okamoto T., Kanemoto N., Ohbuchi Y. Characterization of STZ-induced Type 2 Diabetes in Zucker Fatty Rats // *Exp. Anim.* – 2008. – Vol. 57(4). – P. 335-345.
13. Pathan A.R., Viswanad B., Sonkusare S.K., Ramarao P. Chronic administration of pioglitazone attenuates intracerebroventricular streptozotocin induced-memory impairment in rats // *Life Sci.* – 2006. – Vol. 79(23) – P. 2209-2216.
14. Reed M.J., Meszaros K., Entes L.J., Claypool M.D., Pinkett J.G., Gadbois T.M., Reaven G.M. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat // *Metabolism.* – 2000. – Vol. 49(11). – P. 1390-1394.
15. Srinivasan K., Viswanad B., Asrat L., Kaul C.L., Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening // *Pharmacol. Res.* – 2005. – Vol. 52(4). – P. 313-320.
16. Tessary P., Tiengo A. Metformin treatment of rats with diet-induced overweight and hypertriglyceridemia decreases plasma triglyceride concentration, while decreasing triglyceride and increasing ketone body output by the isolated perfused liver // *Acta Diabetol.* – 2008. – Vol. 21. – P. 132-138.
17. Verma S., Yao L., Dumont A.S., McNeill J.H. Metformin treatment corrects vascular insulin resistance in hypertension // *Lippincott Williams & Wilkins.* – 2000. – Vol. 18(10). – P. 1445-1450.
18. Waisundara V.Y., Hsu A., Huang D., Tan B.K. Scutellaria baicalensis Enhances the Anti-Diabetic Activity of Metformin in Streptozotocin-Induced Diabetic Wistar rats // *Am. J. Clin. Med.* – 2008. – Vol. 36(3). – P. 517-540.
19. Yajima K., Shimada A., Hirose H., Kasuga A., Saruta T. "Low dose" metformin improves hyperglycemia better than acarbose in type 2 diabetics // *The Review of Diabetic Studies.* – 2004. – Vol. 1, №2. – P. 89-94.

РЕЗЮМЕ

Изменения гликемии под влиянием сахароснижающих средств у крыс со стрептозотоциновым диабетом на фоне высококалорийной диеты

О.П. Кихтяк

Изучено влияние сенситайзеров (метформина, пиоглитазона) и стимулятора выделения инсулина (глимепирида) у крыс со стрептозотоциновым диабетом на фоне высококалорийной диеты. Показано, что метформин в дозе 500 мг/кг массы и пиоглитазон в дозе 30 мг/кг массы по сравнению с глимепиридом в дозе 1 мг/кг массы в сутки значительно влияют на показатели углеводного обмена крыс-самцов линии Wistar. Метформин снижает уровень глюкозы натощак, а пиоглитазон имеет небольшое преимущество перед метформином в плане уменьшения уровня гликированного гемоглобина по сравнению с группой контроля. Модель стрептозотоцинового диабета с высококалорийной диетой, которая подразумевает наличие инсулинорезистентности, доказывает эффективность назначения сенситайзеров.

Ключевые слова: стрептозотоксин, высококалорийная диета, инсулинорезистентность, метформин, пиоглитазон, глимепирид.

SUMMARY

Changes in glicemia following treatment with sugar-reducing preparations in Streptozotocin rats with high-calorie diet

O. Kikhtyak

Effects of sensitizers (Metformin, Pioglitazone) and stimulator of insulin secretion (Glimepiride) in Fat-Fed Streptozotocin rats were studied. It was discovered that Metformin in dose of 500 mg/kg and Pioglitazone in dose of 30 mg/kg in comparison with Glimepiride in dose of 1 mg/kg per day affect carbohydrate metabolism in Fat-Fed Streptozotocin male Wistar rats. Metformin decreases fasting glucose level, and Pioglitazone more than Metformin is able to descent HbA1c in compare with the control group. Fat-Fed Streptozotocin model which supposes insulin resistance proves high affectivity of sensitizers.

Key words: Streptozotocin, Fat-Fed diet, insulin resistance, Metformin, Pioglitazone, Glimepiride.

Дата надходження до редакції 20.12.2010 р.