

## 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  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, оротовой и  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты, N-ацетил- $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты. Показано, что цинковые соли  $\omega$ -аминокислот обладают гипогликемическим действием, сопоставимым с таковым препаратов сравнения.

**ABSTRACT:** Hypoglycemic activity of zinc salts of orotic and  $\gamma$ -aminobutyric acid, orotic and  $\epsilon$ -aminocaproic acid, N-acetyl- $\epsilon$ -aminocaproic acid studied in experiments on rats with alloxan diabetes. It is shown that zinc salts of  $\omega$ -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  $\omega$ -аминокислот, синтезированных в лаборатории органического синтеза ВНИЦ БАВ под руководством д.х.н. Плешакова М.Г. (п. Старая Купавна). Это цинковая соль оротовой и  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (соединение №1), цинковая соль оротовой и  $\varepsilon$ -аминокапроновой кислоты (соединение №2), цинковая соль N-ацетил- $\varepsilon$ -аминокапроновой кислоты (соединение №3). Кроме того, исследована активность самой N-ацетил- $\varepsilon$ -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 ДЛ<sub>50</sub>. 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 0,2ДЛ<sub>50</sub>, 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 ДЛ<sub>50</sub>. Более выраженная активность в этих условиях отмечена у соединения №3 – цинковой соли N-ацетил- $\varepsilon$ -аминокапроновой кислоты. Для выяснения роли цинка в развитии гипогликемического действия данного вещества была проведена сравнительная оценка специфической активности самой N-ацетил- $\varepsilon$ -аминокапроновой кислоты – соединения №4. При введении последнего в дозе 32 мг/кг сахароснижающего эффекта,

Таблица 1. Влияние цинковых солей  $\omega$ -аминокислот на уровень гликемии крыс с аллоксановым диабетом

| Серия опытов  | Доза                |       | Уровень гликемии, ммоль/л |             | Изменение гликемии, % |
|---------------|---------------------|-------|---------------------------|-------------|-----------------------|
|               | от ДЛ <sub>50</sub> | 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  $\omega$ -аминокислот

| Серия опытов  | ДЛ <sub>50</sub> , 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  $\omega$ -аминокислот обладают гипогликемическим действием, сопоставимым с таковым препаратов сравнения. Для N-ацетил- $\epsilon$ -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.