

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ 1,3,4-ТИАДИАЗИНЫ НА ФРАКЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ КРЫС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

© 2019 г. В. В. Емельянов¹, С. А. Бриллиант², И. Ф. Гетте^{1,2*},
И. Г. Данилова^{1,2}, Л. П. Сидорова¹, Т. А. Цейтлер¹

*E-mail: i.goette@yandex.ru

¹ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого президента России
Б. Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия;

²ФБГУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия

Поступила: 28.02.2019. Принята: 13.03.2019

Введение двух соединений класса замещенных 1,3,4-тиадиазин (L-17 и L-14) сопровождалось нормализацией общего количества и фракций лейкоцитов периферической крови у крыс с сахарным диабетом 2 типа, полученным введением никотинамида и стрептозотоцина. L-17 способствовал снижению гипергликемии более эффективно, чем L-14.

Ключевые слова: лейкоциты, сахарный диабет 2 типа, тиадиазины

DOI: 10.31857/S102872210006705-0

Адрес: 620049, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106, ФБГУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, лаборатория морфологии и биохимии, Гетте Ирина Федоровна. Тел: +7(343) 374-08-39 доб.130.

E-mail: i.goette@iip.uran.ru

Авторы:

Емельянов В. В., к.м.н., доцент кафедры медицинской биохимии и биофизики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия;

Бриллиант С. А., м.н.с. лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии ИИФ УрО РАН, научный сотрудник ЦЭЛЬ ГАУЗ СО ИМКТ, Екатеринбург, Россия;

Гетте И. Ф., к.б.н., ст.н.с. лаборатории морфологии и биохимии ИИФ УрО РАН, ст.н.с. кафедры иммунохимии ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого президента России Б. Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия;

Данилова И. Г., д.м.н., доцент, зав. лабораторией морфологии и биохимии ИИФ УрО РАН, зав. кафедрой медицинской биохимии и биофизики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого президента России Б. Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия;

Сидорова Л. П., к.х.н., ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого президента России Б. Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия;

Цейтлер Т. А., доцент кафедры органической и биомолекулярной химии ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия.

Сахарный диабет второго типа (СД2) является широко распространенным и социально

значимым заболеванием. Изменение соотношения фракций лейкоцитов при СД2 связывают с хроническим воспалительным процессом [1] и осложнением в виде микроангиопатии [2]. Высокая частота встречаемости СД2 и его осложнений определяет поиск новых лекарственных средств, оказывающих действие на несколько звеньев патогенеза заболевания. Синтетические соединения группы 1,3,4-тиадиазин обладают сочетанным гипогликемическим и антиоксидантным действием [3,4]. Ранее было выявлено корректирующее действие представителя 1,3,4-тиадиазин L-17 на показатели периферической крови крыс с аллоксановым диабетом, являющимся моделью сахарного диабета 1 типа [4].

Цель исследования — выявить влияние двух производных тиадиазин, содержащих в качестве заместителей в положении — 2 тиадиазинового кольца остаток морфолина (L-17) и аминопропилморфолина (L-14), на содержание лейкоцитов периферической крови крыс при моделировании сахарного диабета 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проведен на крысах-самцах линии Wistar массой 230–340 г в соответствии с рекомендациями международных этических комитетов и Директивой Совета ЕС 2010/63/EU.

СД2 моделировали внутривенным введением раствора никотинамида (110 мг/кг) и стрептозотоцина в цитратном буфере (65 мг/кг) с интервалом 15 минут [5]. Животные были разделены на группы по 5 крыс: интактная, СД2, СД2+L-17, СД2+L-14. Растворы L-17 и L-14 из расчета 40 мг/кг вводили внутримышечно, 12 инъекций в течение месяца. Животных выводили из эксперимента передозировкой эфира. В крови определяли содержание глюкозы, мочевины и креатинина стандартными наборами «Витал Диагностикс» (СПб) и гликированного гемоглобина (HbA1c) методом аффинной гель-хроматографии набором «Диабет-тест» фирмы ФОСФОСОРБ (Москва). Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре DU-800 (Beckman, USA). Анализ периферической крови проводили на гематологическом анализаторе Celly 70 BiocodeHusel. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistica 6,0 фирмы StatSoft. Для оценки статистической значимости различий в выборках использовали критерий (U) Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

У крыс группы СД2 в крови достоверно увеличилось содержание глюкозы с $5,1 \pm 0,2$ ммоль/л до $14,3 \pm 0,7$ ммоль/л, HbA1c с $4,3 \pm 0,3\%$ до $6,6 \pm 0,5\%$ и мочевины с $5,1 \pm 0,3$ ммоль/л до $14,9 \pm 3,1$ ммоль/л, содержание креатинина снизилось с $64,1 \pm 2,5$ мкмоль/л до $47,9 \pm 2,6$ мкмоль/л ($P < 0,05$). После инъекций L-17 и L-14 диабетическим крысам содержание глюкозы уменьшилось по сравнению с показателями нелеченных крыс соответственно до $8,8 \pm 0,7$ ммоль/л и $12,0 \pm 1,3$ ммоль/л. Снизилось также содержание HbA1c при действии L-17 до $5,7 \pm 0,4\%$ и при действии L-14 до $6,2 \pm 0,2\%$ по сравнению с показателем группы СД2. В группе животных, получавших инъекции L-17, снижение уровня глюкозы и HbA1c сопровождалось нормализацией содержания мочевины. Поскольку у диабетических крыс не происходило накопления креатинина в крови, увеличение количества мочевины можно расценивать как следствие усиления глюконеогенеза, а нормализацию после действия L-17 как снижение интенсивности глюконеогенеза. У животных, не получавших инъекции тиадиазинов, общее количество лейкоцитов было увеличено до $16,79 \pm 0,67$ тыс./мкл по сравнению с показателем интактных крыс $10,76 \pm 0,79$ тыс./мкл ($P < 0,05$), при этом почти в два раза увеличилось количество лимфоци-

тов и средних клеток без изменения фракции гранулоцитов. В обеих группах крыс, леченных L-17 и L-14, происходила нормализация общего количества лейкоцитов и их фракций, различия достоверны при сравнении с тестами СД2 ($P < 0,05$). Возрастание содержания лейкоцитов и лимфоцитов служит причиной аутоиммунной агрессии в отношении β -клеток островков поджелудочной железы и развития гипергликемии. Нормализация общего количества лейкоцитов, лимфоцитов и средних клеток в периферической крови диабетических крыс при действии L-17 и L-14 может быть показателем снижения воспалительного процесса как на уровне целого организма, так и в поджелудочной железе. Оба исследованных соединения оказывали сходное влияние на содержание лейкоцитов и их фракций, но антигликемическое действие L-17 было более выраженным, чем действие L-14.

Исследование поддержано грантом РФФИ № 16.15.00039 и проведено в рамках бюджетной темы № АААА-А18-118020590107-0.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Akbari M., Hassan-Zadeh V. Hyperglycemia Affects the Expression of Inflammatory Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Type 2 Diabetes. *Immunol Invest.* 2018; 47(7), 654–665.
2. Mineoka Y., Ishii M., Hashimoto Y., Nakamura N., Katsumi Y., Isono M., Fukui M. Neutrophil-lymphocyte ratio correlates with limited joint mobility of hand in patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2018; 65(10), 1011–1017.
3. Емельянов В. В., Саватеева Е. А., Сидорова Л. П., Цейтлер Т. А., Гетте И. Ф., Булавинцева Т. С., Смирных С. Е., Максимова Н. Е. 2-Морфолино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазин корригирует метаболические нарушения при формировании аллоксанового сахарного диабета у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 162, № 7. С. 42–45. [Emelyanov V. V., Savateeva E. A., Sidorova L. P., Zeitler T. A., Gette I. F., Bulavintseva T. S., Smirnykh S. E., Maksimova N. E. 2-Morpholino-5-phenyl-6H-1,3,4-thiadiazine corrects metabolic disorders in the formation of alloxan diabetes in rats // Bulletin of experimental biology and medicine. 2016. V. 162, № 7. P. 42–45.]
4. Емельянов В. В., Бриллиант С. А., Гетте И. Ф., Данилова И. Г., Ключева Ю. Н., Сидорова Л. П., Цейтлер Т. А. Влияние соединения 2-морфолино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазин гидробромида на изменение гематологических показателей крыс с аллоксановым диабетом // Российский иммунологический журнал. 2018. Т. 12(21), № 3. С. 276–280. [Emelyanov V. V., Brilliant S. A., Gette I. F., Danilova I. G., Klyueva Yu. N., Sidorova L. P., Zeitler T. A. Effect of compound 2-morpholino-5-phenyl-6n-1,3,4-thia-

- diazine hydrobromide on the change in hematological indices of rats with alloxan diabetes // Russian Immunological Journal. 2018. V. 12 (21), № 3. P. 276–280.]
5. Спасов А. А., Воронкова М. П., Сингур Г. Л., Чепляева Н. И., Чепурнова М. В. Экспериментальная мо-

дель сахарного диабета типа 2 // Биомедицина. 2011, № 3. С. 12–18. [Spasov A. A., Voronkova M. P., Singur G. L., Cheplyaeva N. I., Chepurnova M. V. Experimental model of type 2 diabetes mellitus // Biomedicine. 2011, № 3. P. 12–18.]

INFLUENCE OF 1, 3, 4-TIADIAZINE GROUP COMPOUNDS ON LEUKOCYTE FRACTIONS OF TYPE2 DIABETIC RATS

© 2019 V. V. Emelyanov¹, S. A. Brilliant², I. F. Gette^{1,2*},
I. G. Danilova^{1,2}, L. P. Sidorova¹, T. A. Tseitler¹

*E-mail: i.goette@yandex.ru

¹Ural Federal University named after the first president of Russia B. N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia;

²Institute of Immunology and Physiology UB RAS, Yekaterinburg, Russia

Received: 28.02.2019. Accepted: 13.03.2019

The injections of two compounds of the substituted 1, 3, 4-thiadiazines class (L-17 and L-14) were accompanied by normalization of the total number and fractions of peripheral blood leukocytes in rats with type 2 diabetes, obtained by administration of nicotinamide and streptozotocin. L-17 is more effective than L-14 in reducing hyperglycemia.

Key words: leukocytes, type 2 diabetes mellitus, thiadiazines

Authors:

Emelyanov V. V., PhD, Associate Professor, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Ural Federal University named after the first president of Russia B. N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia;

Brilliant S. A., junior researcher, laboratory of immunophysiology and immunopharmacology IIF UB RAS, researcher GUZ SO IMKT, Yekaterinburg, Russia;

Gette I. F., ☒ Ph.D., senior researcher, laboratory of morphology and biochemistry IIF UB RAS, senior researcher Department of Immunochemistry Ural Federal University named after the first president of Russia B. N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia.

E-mail: i.goette@iip.uran.ru;

Danilova I. G., MD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Morphology and Biochemistry IIF UB RAS, Head of the Department of medical biochemistry and biophysics Ural Federal University named after the first president of Russia B. N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia;

Sidorova L. P., Ph.D., Ural Federal University named after the first president of Russia B. N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia;

Tseitler T. A., associate professor of the Department of Organic and Biomolecular Chemistry, Ural Federal University named after the first president of Russia B. N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia.