**Горбенко Наталія Іванівна. Патогенетичне обгрунтування ефективності похідного янтарної кислоти - фенсукциналу в терапії цукрового діабету та його судинних ускладнень (експериментальне дослідження) : Дис... д-ра наук: 14.01.14 - 2005.**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Горбенко Н.І. Патогенетичне обґрунтування ефективності похідного янтарної кислоти – фенсукциналу в терапії цукрового діабету та його судинних ускладнень *(експериментальне дослідження)*. – Рукопис.**  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України, Харків, 2004.  Дисертацію присвячено дослідженню комплексних антидіабетичних властивостей низькотоксичного похідного янтарної кислоти – фенсукциналу за умов експериментальної інсулінової недостатності, діабетичної судинної патології та інсулінорезистентності різного генезу. Обґрунтовано концепцію перспективності мультифакторної антидіабетичної терапії, згідно з якою створена теоретична та методична основа для розробки нових антидіабетичних засобів, які не тільки впливають на головні патогенетичні ланки цукрового діабету, але й істотно знижують основні чинники ризику серцево-судинної патології. Доведено, що фенсукцинал стимулює регенерацію та секреторну функцію панкреатичних бета-клітин і захищає останні від деструкції діабетогенними чинниками. Встановлено, що введення цього препарату знижує інсулінорезистентність різного генезу, гальмує розвиток діабетичних мікро- та макроангіопатій за умов відносної й абсолютної інсулінової недостатності. Визначено можливі молекулярні механізми мультифакторної антидіабетичної дії фенсукциналу, пов’язані з поліпшенням біоенергетичних процесів і пригніченням оксидативного стресу в мітохондріях та зниженням неферментативного глікозилювання в діабетичних тварин. Результати роботи є експериментальним обґрунтуванням для клінічних досліджень фенсукциналу як потенційного фармакологічного засобу з комплексними антидіабетичними властивостями. | |
| |  | | --- | | 1. Експериментально обґрунтовано концепцію перспективності мультифакторної антидіабетичної терапії, згідно з якою створена теоретична та методична основа для розробки нових антидіабетичних засобів, які не тільки впливають на головні патогенетичні ланки цукрового діабету, але й суттєво знижують основні чинники ризику серцево-судинної патології. 2. Визначено широкий спектр фармакологічних властивостей (гіпоглікемічних, гіполіпідемічних, антиоксидантних, імуномодулюючих та ангіопротекторних), прогнозований для амідів та імідів янтарної кислоти, що свідчить про доцільність пошуку серед них антидіабетичних сполук. 3. За даними первинного фармакологічного скринінгу, серед похідних янтарної кислоти встановлено, що бета-фенілетиламіду 2-оксисукцинанілової кислоти (фенсукциналу) притаманна найбільш виразна антигіперглікемічна та антиоксидантна активність. 4. Фенсукцинал у дозі 25 мг/кг маси тіла стимулює регенерацію панкреатичних бета-клітин та запобігає розвитку їх функціональної неповноцінності після субтотальної деструкції стрептозотоцином у неонатальному віці. 5. Профілактичне введення фенсукциналу гальмує морфологічні та метаболічні прояви абсолютної інсулінової недостатності аутоімунного та прямого бета-цитотоксичного генезу, що проявляється у зменшенні порушень гістоструктури підшлункової залози, поліпшенні глюкозного гомеостазу та оксидативного статусу експериментальних тварин. 6. Використання фенсукциналу відвертає розвиток первинної (не індукованої гіперглікемією) інсулінорезистентності, відтвореної введенням дексаметазону. Пре-вентивний ефект фенсукциналу реалізується за рахунок поліпшення ліпідного обміну та зниження інтенсивності ліпідної пероксидації. 7. Уведення фенсукциналу запобігає розвитку вторинної інсулінорезистентності в щурів зі стрептозотоциновим діабетом, що є результатом наявності у сполуки не тільки виразних антиоксидантних властивостей, а й позитивного впливу на секреторну функцію панкреатичних бета-клітин. 8. Фенсукцинал гальмує метаболічні прояви синдрому інсулінорезистентності, індукованого хронічним уведенням фруктози, за рахунок поліпшення толерантності до вуглеводів та підвищення чутливості до інсуліну, зниження рівня жирних кислот і тригліцеридів у сироватці крові, пригнічення вільно-радикального окислення ліпідів та глюконеогенезу в печінці експериментальних тварин. 9. Фенсукцинал ослаблює розвиток діабетичної нефропатії та ретинопатії у тварин із абсолютною та відносною інсуліновою недостатністю внаслідок поліпшення глюкозного гомеостазу, гемореологічних показників, нормалізації ліпідного обміну та оксидативного статусу. 10. Фенсукцинал проявляє антиатерогенний ефект у кролів із дитизоновим діабетом, знижуючи концентрацію НЕЖК, тригліцеридів, ЛПНГ-ХС та підвищуючи рівень ЛПВГ-ХС і активність зв’язаного з ЛПВГ антиоксидантного ферменту – параоксонази. 11. Молекулярні механізми комплексної антидіабетичної дії фенсукциналу, можливо, пов’язані з поліпшенням біоенергетичних процесів і пригніченням оксидативного стресу в мітохондріях та зниженням неферментативного глікозилювання в діабетичних тварин. 12. Виявлені фармакологічні властивості фенсукциналу зумовлюють доцільність його клінічної апробації як препарату для гальмування клінічної маніфестації цукрового діабету 1 типу, корекції інсулінорезистентних станів, у тому числі метаболічного синдрому, запобігання або ослаблення діабетичних мікро- та макроангіопатій. | |