

ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ У ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ IN VIVO НА ФОНЕ ВЛИЯНИЯ ПАПАВЕРИНА И ЕГО ЭКСКРЕЦИЯ

Денис АДАМЧУК

Старший научный сотрудник

Нью Йоркский университет

Нью Йорк, Америка

Баходир НИЯЗМЕТОВ

Преподаватель

Национальный университет Узбекистана

Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Пероральное введение 0,5 мл раствора папаверина у кошек и собак вызвало значительное снижение абсорбции глюкозы, и этот эффект стал еще более значительным, когда количество ингибитора было утроено до 1,5 мл, но дополнительное увеличение дозы до 3 мл не дало эффекта. Папаверин после дополнительных исследований может быть добавлен к списку фармацевтических препаратов, предотвращающих всасывание сахара в кишечнике для контроля уровня сахара в крови и/или снижения веса.

Ключевые слова: папаверин, абсорбция глюкозы, in vivo, сахарный диабет, инсулин.

УЙ ҲАЙВОНЛАРИДА УГЛЕВОДЛАРНИНГ ПАПАВЕРИН ТАЪСИРИ ФОНИДА IN VIVO СЎРИЛИШИ ВА УНИНГ ЭКСКРЕЦИЯСИ

Денис АДАМЧУК

Катта илмий ходим

Нью Йорк университети

Нью Йорк, Америка

Баходир НИЯЗМЕТОВ

Ўқитувчи

Ўзбекистон миллий университети

Тошкент, Ўзбекистон

Аннотация

Папаверинни 0,5 мл эритма ҳолида мушук ва итларга юбориш глюкоза абсорбциясининг сезиларли пасайишига олиб келди ва бу самара ингибитор миқдори 1,5 мл гача оширилганда янада сезиларли бўлди, бироқ дозанинг 3 мл га етказилиши самара бермади. Қўшимча изланишлардан кейин папаверин қонда шакар миқдорини назорат қилиш ва/ёки вазни камайтириш учун ичакларда шакарни сўрилишини олдини олиш мақсадларида фармацевтик препаратлар рўйхатига киритилиши мумкин.

Таянч сўзлар: папаверин, глюкоза абсорбцияси, in vivo, қандли диабет, инсулин.

Папаверин (от лат. *Papaver* «мак») - алкалоид опия, производное

изохинолина, препарат спазмолитического и гипотензивного действия (рис.1). Выделен из опиума и изучен в 1848 году Георгом Мерком (1825- 1873). Г. Мерк был сыном Эммануэля Мерка (Merck, 1794- 1855), основателя Merck Corp., крупнейшей немецкой химической и фармацевтической компании. Георг Мерк был учеником известных немецких химиков Юстуса Либиха и Августа Гофмана [1; 2].

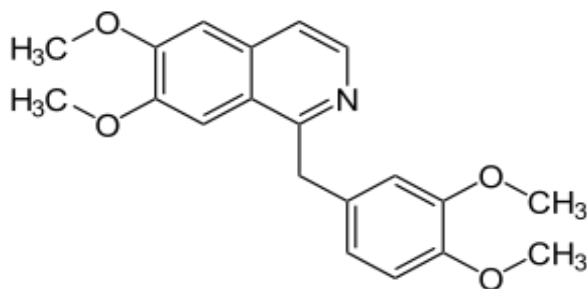


Рис. 1. Структурная формула папаверина.

По своему назначению папаверин относится к спазмолитикам широкого применения. Попадая в организм, препарат способен не только снимать спазм гладких мышц, но и расслаблять сосуды, позволяя им расширяться, а также снимать спазм со стороны дыхательной системы, например, бронхов. В результате улучшается кровообращение, и ткани получают больше кислорода. Специальные дозы препарата могут снизить возбудимость сердца и повлиять на центральную нервную систему. Он является ингибитором фермента фосфодиэстеразы и вызывает внутриклеточное накопление циклического 3,5-аденозинмонофосфата, что приводит к нарушению сократительной способности гладких мышц и их расслаблению в спастических состояниях [2; 5], [3; 4].

Папаверин не обладает наркотическими свойствами, но уже давно используется в качестве релаксанта гладкой мускулатуры для лечения спазма сосудов и эректильной дисфункции. Считалось, что его сосудистые эффекты связаны с его активностью как ингибитора фосфодиэстеразы 10А. Фиброз в месте инъекции - побочный эффект, связанный с длительным применением препарата [4; 2], [5; 2].

Одно исследование показало, что папаверин имеет «нецелевой» эффект,

который ингибирует митохондриальный комплекс I во всех клеточных линиях. Папаверин *in vivo* увеличивает оксигенацию модели опухоли в течение 30 минут [5;7], [6; 3].

В ходе исследования было обнаружено, что папаверин снижает гипоксию опухоли и усиливает ответ на лучевую терапию. Папаверин или одно из его производных, по-видимому, являются идеальными кандидатами для радиосенсибилизации. Ученые считают, что дополнительная польза от папаверина в сочетании со стереотаксической лучевой терапией (СЛТ) будет полезна при злокачественных новообразованиях [7; 6].

Глюкоза, наряду с жирными кислотами и кетонowymi телами, является важным источником энергии. Уровень глюкозы в крови поддерживается на постоянном уровне 4- 6 мМ (0,8- 1,0 г/л) за счет тонкой регуляции процессов ее поступления и потребления. Глюкоза поступает из кишечника (при переваривании пищи), печени и почек. В этом случае печень выполняет функцию «глюкостата»: в фазе резорбции глюкоза поступает в печень из крови и накапливается в виде гликогена. В случае дефицита глюкозы (фаза пострезорбции, голодание) печень, наоборот, поставляет глюкозу, которая образуется за счет процессов гликогенолиза и глюконеогенеза [8; 7], [9; 2].

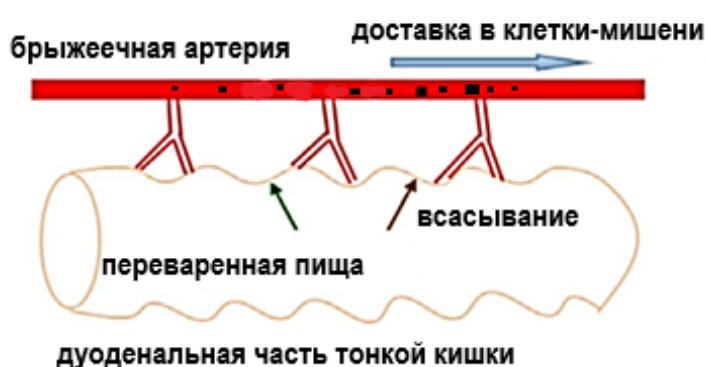


Рис.2. Всасывание переваренной пищи (глюкозы) из просвета кишечника в кровь и ее транспорт через брыжеечную циркуляцию к клеткам- мишеням

Поглощение глюкозы происходит в клетках ворсинок тонкого кишечника с помощью SGLT1, который управляется активной экструзией натрия через базолатеральную Na^+/K^+ АТФазу. Когда базолатеральные K^+ каналы закрываются для деполяризации мембранного напряжения, электрогенный

транспорт глюкозы блокируется. Всасывание глюкозы в кишечнике также регулируется Ca^{2+} - зависимым апикальным введением GLUT2 (Рис. 2) [10; 2].

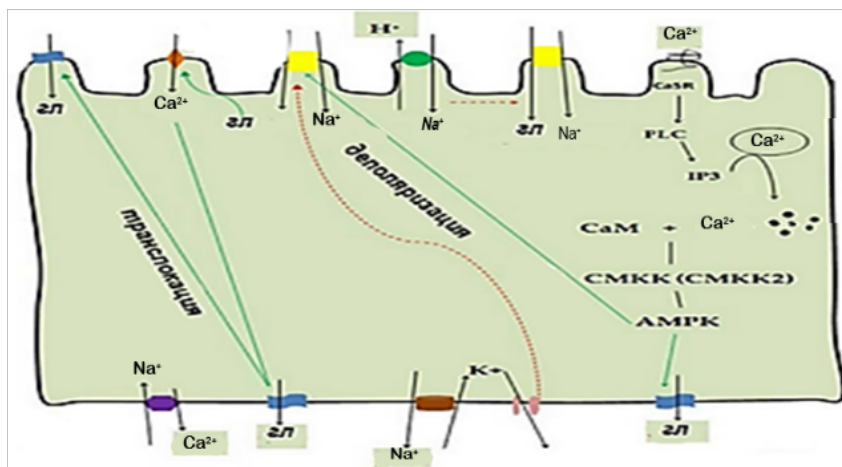


Рис.3. Схематическое изображение регуляторных механизмов захвата глюкозы в тонком кишечнике катионными каналами и переносчиками.

Сахарный диабет - это состояние, при котором собаки не могут эффективно усваивать сахар (глюкозу) и контролировать уровень сахара в крови. Инсулин, вырабатываемый поджелудочной железой, важен для регулирования абсорбции и содержания глюкозы в крови. Недостаточное производство инсулина смертельно опасно [4; 7], [11; 2].

Ранее было показано, что папаверин ингибирует транспорт глюкозы в тонком кишечнике крысы *in vitro*. Этот эффект никогда не был подтвержден *in vivo*. Мы провели такое исследование на кошках и собаках, измерив уровень сахара в крови.

Собаки смешанной породы, кастрированные с средним размером (в среднем 12- 15 кг), 2- 5 лет, были протестированы утром после ночи без доступа к пище. В одну группу животных вошли пять здоровых собак и кошек. Во вторую группу вошли четыре собаки и кошки, у которых ранее был диагностирован диабет. Во время утреннего эксперимента собаки и кошки с диабетом не получали обычных инъекций инсулина.

Схема эксперимента была одинаковой в обеих группах. Уровень глюкозы в крови измеряли глюкометром «Адвокат».

Измерение сахара в крови производилось перед завтраком (150 г сухого корма ЭН «Гурина»). Затем через 30 минут после завтрака был проведен анализ крови с последующим пероральным введением папаверина (2% стерильный раствор «MR *Papaverini hydrochloridum*»). Тестировали три дозы - 0,5 мл, 1,5 мл или 3 мл, после чего каждые 30 минут измеряли уровень сахара в крови.

Желчные протоки канюлировали полиэтиленовой трубкой и пузырьный проток перевязали. Температура тела животных поддерживалась на уровне 37°C.

Наши эксперименты показали, что папаверин подавляет всасывание сахара как *in vivo*, так и *in vitro*. Ингибирующее действие папаверина на абсорбцию глюкозы было продемонстрировано в экспериментах на трех видах животных - крысах, морских свинках и собаках и может наблюдаться в различных типах клеток (энтероцитах и кардиоцитах).

Он блокирует всасывание сахара как у здоровых, так и у больных диабетом животных.

Натоцк эффект папаверина у диабетических животных не обнаруживается, что означает, что ингибирование происходит только во время всасывания внешнего сахара, а повышенный уровень сахара в крови у диабетических животных поддерживается глюкозой, поступающей из внутренних депо. В ветеринарии нет традиции различать диабет 1 и 2 типа у собак.

Также следует отметить, что существует определенный предел количества папаверина, необходимого для полного ингибирования всасывания сахара. Пероральное введение 0,5 мл раствора папаверина вввало значительное снижение абсорбции глюкозы и этот эффект стал еще более значительным когда количество ингибитора было утроено до 1,5 мл, но дополнительное увеличение дозы до 3 мл не дало эффекта.

Таким образом, похоже, что папаверин после дополнительных исследований

может быть добавлен к списку фармацевтических препаратов, предотвращающих всасывание сахара в кишечнике для контроля уровня сахара в крови и/или снижения веса.

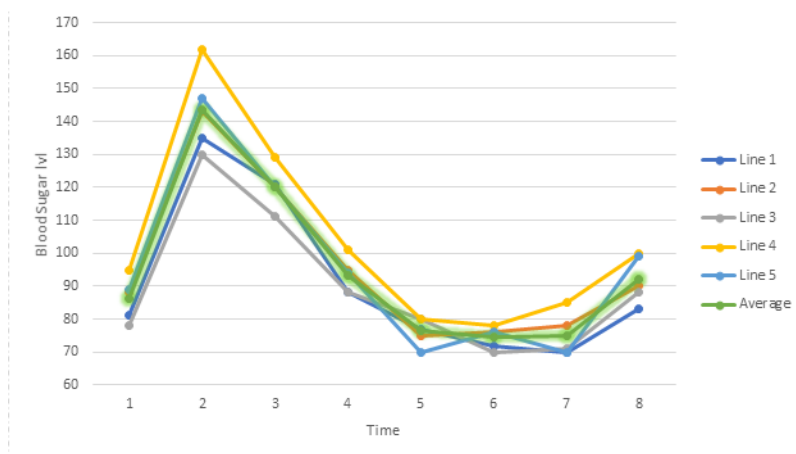


Рисунок 4: Влияние перорального введения 0,5 мл раствора 2% папаверина на уровень сахара в крови здоровых собак. 1 - контроль; 2 - 30 мин. После завтрака; 3 - 30 мин после оральной инъекции папаверина; 4, 5, 6, 7 и 8 - уровень сахара в крови, измеренный 30 мин. интервалами.

Как видно на рис. 4, начальный уровень сахара в крови был нормальным у всех животных, и он был от 80 до 90 мг. Вскоре после завтрака он поднял 25-35%. Сразу после введения устной инъекции 0,5 мл раствора папаверина, уровень сахара в крови снизился и достиг начального уровня в течение часа. После двух часов было зарегистрировано небольшое увеличение уровня глюкозы в крови.

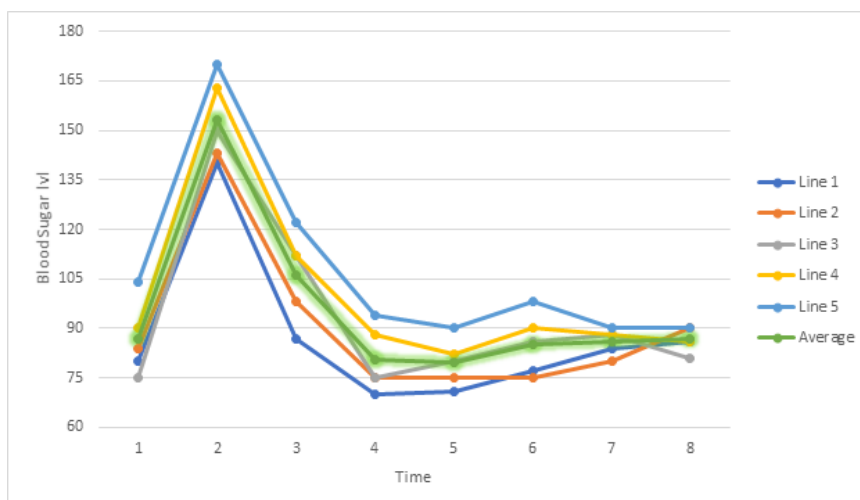


Рис. 5. Влияние перорального введения 0,5 мл раствора 2% папаверина на уровень сахара в крови здоровых кошек. 1 - контроль; 2 - 30 минут после завтрака; 3 - 30 мин после перорального введения папаверина; 4, 5, 6, 7 и 8 - уровень сахара в крови, измеренный 30

мин. интервалами

Мы проверили влияние выше (1,5 мл по сравнению с 0,5 мл) доз папаверина в тех же условиях, что и выше на следующий день на той же группе собак. Доза 1,5 мл раствора папаверина вызвало более глубокое снижение уровня сахара в крови после завтрака, и этот эффект длился несколько дольше, но в конце времени тестирования он доходит до почти начального уровня.

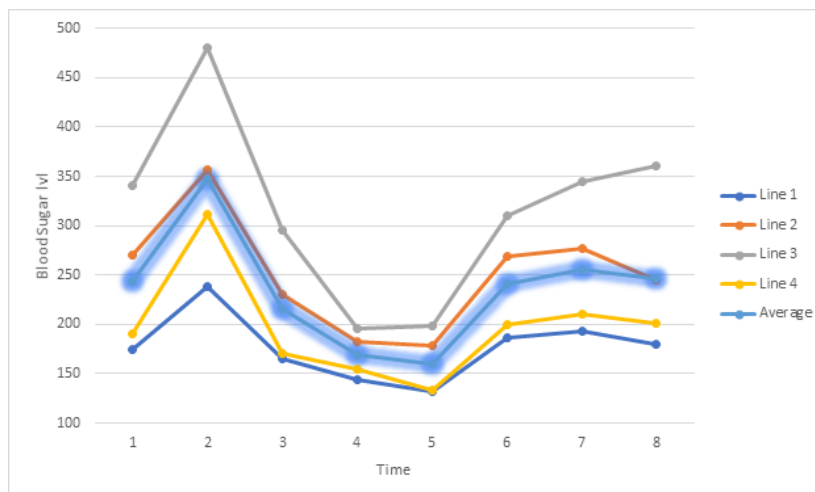


Рис. 6. Влияние перорального введения 1,5 мл раствора 2% папаверина на уровне сахара в крови у собак с диабетом 1 - контроль; 2 - 30 минут после завтрака; 3 - 30 мин после перорального введения папаверина; 4, 5, 6, 7 и 8 - уровень сахара в крови, измеренный 30 мин. интервалами.

Как видно из этих данных, собаки с диабетом имели значительно повышенный начальный уровень сахара в крови во время голодания. Увеличение уровня сахара в крови после завтрака было значительно выше, чем у здоровых животных. Пероральное введение папаверина значительно снижает уровень сахара в крови, но после того, как уровень сахара в крови в крови показал тенденцию вернуться к начальным уровням, которые были характерны для этих диабетических собак.

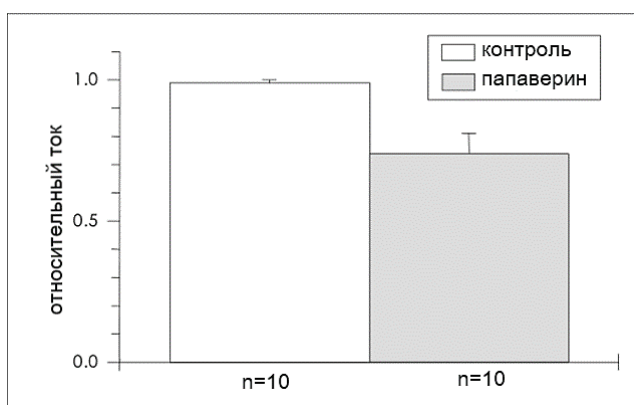


Рис. 7. Влияние папаверина на ток Ca^{2+} каналы L-типа. Влияние папаверина на ток Ca^{2+} каналы L-типа было изучено путем применения 1000 М 100 мкл папаверина.

Влияние папаверина на ток Ca^{2+} L-типа было протестировано путем применения 1000 М 100 мкл папаверина, разбавленного нормальным внеклеточным буфером, и конечная концентрация папаверина составила 100 М. Эксперименты показали, что введение папаверина значительно снижает ток Ca^{2+} каналы L-типа (Рис.7).

Следовательно, после перорального приема папаверин хорошо всасывается, и большая часть выводится в виде конъюгатов глюкуронида и/или сульфата. Метаболизм быстрый, и лишь незначительное количество препарата выводится в виде свободного папаверина или неконъюгированных жирорастворимых метаболитов.

Отношение конъюгации глюкуронида к сульфату исследовали в 48-часовой моче трех собак. Мочу обрабатывали чистой Р-глюкуронидазой и экстрагировали. После этого мочу дополнительно обрабатывали Р-глюкуронидазой/арилсульфатазой, и высвободившиеся соединения снова экстрагировали. У двух собак только около 10% метаболитов выводилось в виде сульфатных конъюгатов, тогда как одна собака выделяла более половины сульфат-конъюгированных метаболитов.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Y. Dang et al. Papaverine inhibits lipopolysaccharide- induced microglial activation by suppressing NF- κ B signaling pathway / Drug Des Devel Ther. 2016; 10: 851–859. Published online 2016 Feb 26. doi: 10.2147/DDDT.S97380
2. K. M. Hocking et al. Papaverine Prevents Vasospasm by Regulation of Myosin Light Chain Phosphorylation and Actin Polymerization in Human Saphenous Vein / PLoS One. 2016; 11(5): e0154460. Published online 2016 May 2. doi: 10.1371/journal.pone.0154460

3. A. Ahmadzadeh. Papaverine increases human serum albumin glycation / *Biol Phys.* 2014 Jan; 40(1): 97–107. Published online 2014 Jan 12. doi: 10.1007/s10867-013-9337-5
4. E.G. Gurman, E.A. Bagirova. The papaverine effect on the monosaccharides and glycine transport in the small intestine in vitro. *Physiol. J.* 1989, v 35, # 2, pp. 24- 40
5. S. J. Bircbard & R. G. Sberding. *Sauders Manual of small Animal Practice.*1994.
6. Papaverine and its derivatives radiosensitize solid tumors by inhibiting mitochondrial metabolism / *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Oct 16; 115(42): 10756–10761. Published online 2018 Sep 10. doi: 10.1073/pnas.1808945115
7. M. Aggarwal, G. P. Leser, R. A. Lamb. Repurposing Papaverine as an Antiviral Agent against Influenza Viruses and Paramyxoviruses / *J Virol.* 2020 Mar; 94(6): e01888- 19. Prepublished online 2020 Jan 2. Published online 2020 Feb 28. doi: 10.1128/JVI.01888- 19
8. A. Gaber et al. Novel Papaverine Metal Complexes with Potential Anticancer Activities / *Molecules.* 2020 Nov; 25(22): 5447.
9. F. M. Belpaire & M. G. Bogaert. Metabolism of Papaverine II. Species Differences // *Xenobiotica*, 2008, 5:7, 421- 429.
10. Berg Göran et al. Variable Bioavailability of Papaverine // *Pharmacology & Toxicology* 1988, 62, 308- 310
11. Lihong Chen, Biguang Tu, Hui Dong. Regulation of Intestinal Glucose Absorption by Ion Channels and Transporters // *Nutrients* 2016, 8, 43; doi:10.3390/nu8010043