

Роль метформина как донора оксида азота в регуляции углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Кузнецов И.С.¹, Романцов Т.И.¹, Серезженков В.А.², Ванин А.Ф.²

Первый МГМУ им И.М. Сеченова¹

Институт Химической Физики им Н.Н. Семенова²

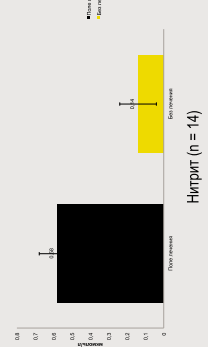
Научная новизна

1. Проведена комплексная и сравнительная оценка углеводного обмена, обмена железа и оксида азота у пациентов основной и контрольной группы с сахарным диабетом 2 типа на фоне лечения метформина.
2. Впервые показано у пациентов с сахарным диабетом 2 типа увеличение концентрации нитритов и нитрозоионов в крови на фоне приема метформина.
3. In vivo экспериментально доказано выделение оксида азота при метаболизировании метформина.
4. In vivo показана прямая линейная зависимость интенсивности образования оксида азота в тканях экспериментальных животных от дозы вводимого метформина.
5. In vivo показано образование динитрозильных комплексов железа (ДНЖК) в тканях экспериментальных животных после введения метформина.

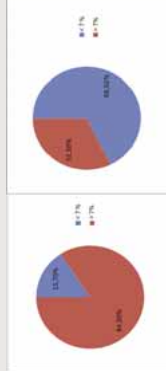
Клиническое исследование

1. Всего обследовано 140 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом и компонентами метаболического синдрома (IDF 2005);
2. Были сформированы основная группа (HbA1c 6,5 — 8,0%) — пациентом назначался метформин в дозе 1700 мг, контрольная группа (HbA1c - 6,5 - 7,0%) - рекомендации по питанию и физической активности;
3. Исследование продолжалось 15 недель;
4. Из основной группы закончили исследование 48 пациентов, из контрольной — 17 пациентов;
5. Проведен анализ уровня гликированного гемоглобина, нитрита, метгемоглобина, трансферрина связанного железа.

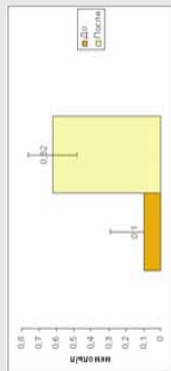
Концентрация нитрита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (HbA1c 6,6—7,0%), безлечения метформин



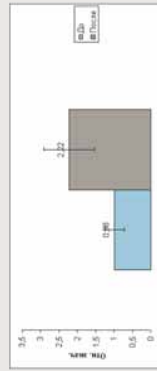
Динамика метаболических показателей у пациентов основной группы на фоне приема метформина



Гликированный гемоглобин (n = 48)



Нитрит (n = 48)

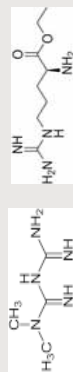


Метгемоглобин (n = 48)



Типичные спектры ЭПР трансферрина связанного железа в сыворотке пациентов основной группы. Спектр № 1 (до лечения метформин), спектры № 2,3 (после лечения).

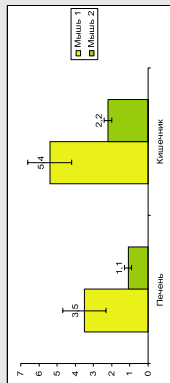
Структура метформина и L-аргинина



Метформин

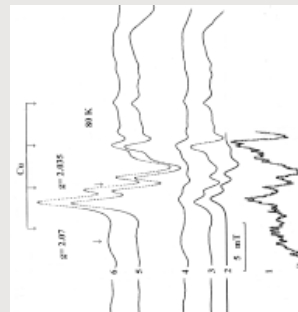
L-аргинин

Биологическое исследование



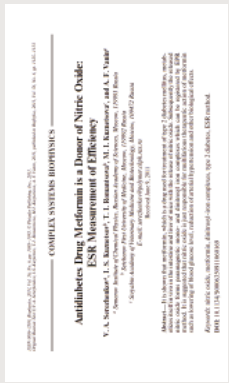
Концентрации образующихся мононитрозильных комплексов железа (МНЖК) с диэтилдитиокарбаматом (ДЭТК) в ткани печени и кишечника через 30 минут после введения 2 мг метформина внутривенно. Мышь № 1 — метформин 2 мг. Мышь № 2 — NaCl 0,9%.

Дозозависимый эффект

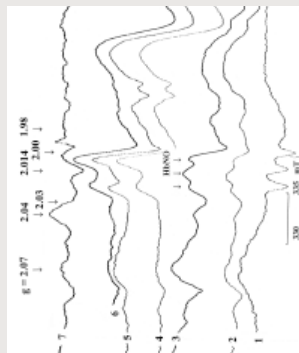


Спектры ЭПР мононитрозильных комплексов железа (МНЖК) с диэтилдитиокарбаматом (ДЭТК) в кишечнике (спектры № 1,3,5) и печени (спектры № 4,6). Спектр № 2 — модельный комплекс МНЖК — ДЭТК — Fe - NO в растворе диметилсульфоксида (ДМСО). Температура записи - 77 К. Спектр записан при усилении в 10 раз больше, чем спектры № 2,6. Дозы метформина — 0,5 мг (спектр № 1), 2 мг (спектры № 3,4), 7 мг (спектры № 5,6).

Публикации



Динитрозильные комплексы железа — основа проведения сигнала метформина



Спектры ЭПР образцов печени (спектры № 4 - 6) и кишечника (спектры № 2,3,7) мышей после введения метформина. Опыты проводили в отсутствие левуши ДЭТК — Fe. Метформин вводили в дозе 0,5 мг (спектры № 4 — печень), 2 мг (спектр № 2 - кишечник, № 5 — печень), 7 мг (спектр № 3 — кишечник, спектр № 6 — печень). Спектр № 7 представляет собой ЭПР — спектр ДНЖК (динитрозильного комплекса железа), полученный вычитанием из спектра № 2 спектра №1 (ЭПР сигнал гемоглобина).

Контактная информация

Кузнецов Иван Сергеевич,
Врач — эндокринолог, аспирант кафедры эндокринологии Первого МГМУ им И.М. Сеченова.
iskuznetsov@yandex.ru
Серезженков Владимир Анатольевич,
Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических институтов химической физики им Н.Н. Семенова.
sechenov@polymer.sibbb.ru