

Влияние гепарина на выраженность гипогликемического действия инсулина

М. И. Гарипова*, О. И. Дацко, Г. С. Гималетдинова,
Р. Р. Файзуллина

*Башкирский государственный университет
Россия, г. Уфа, 450076, улица Заки Валиди, 32.*

**Email: margaritag@list.ru*

Статья посвящена исследованию влияния гепарина на гипогликемический эффект инсулина. На основании экспериментальных данных о снижении выраженности гипогликемического действия инсулина при его введении лабораторным мышам одновременно с гепарином, а также на основании данных литературы о противоположном влиянии инсулина и гепарина на мобилизацию внутриклеточного кальция, высказывается предположение о том, что взаимодействие этих соединений происходит не на рецепторном, а на внутриклеточном уровне.

Ключевые слова: инсулин, гепарин, концентрации глюкозы в крови, внутриклеточное действие, рецептор инозитолтрифосфата (IP3).

Несмотря на успехи в изучении этиологии сахарного диабета и создание новых препаративных форм инсулина, сахарный диабет продолжает занимать третье место среди причин смертности после сердечнососудистых заболеваний и рака. Очевидно, это свидетельствует о необходимости дальнейшего исследования механизмов действия инсулина на ткани и его взаимодействия с другими гормонами и биологически активными соединениями [2, 3, 4].

Гепарин является хорошо известным и доступным протеогликаном, для которого наряду с антикоагулянтным, противовоспалительным, обезболивающим и иммуносупрессивным действием, описано также свойство потенцировать гипогликемическое действие инсулина и других гипогликемических препаратов [1]. Однако, экспериментальные данные о влиянии гепарина на гипогликемическое действие инсулина противоречивы, связи с этим, целью нашего исследования было исследование этого влияния. Проведено экспериментальное исследование гипогликемического действия смеси инсулина с гепарином в сравнении с действием свободного инсулина на лабораторных мышах. В работе использованы: человеческий генно-инженерный инсулин ХУМУЛИН Р производства фирмы Lilly France S. A., гепарина натриевая соль, 5 тысяч МЕ/мл (Фирма-производитель: СИНТЕЗ ОАО, Россия). Определение гипогликемической активности препаратов проводили на двух группах самцов белых лабораторных нелинейных мышей, каждая из которых состояла из 25 животных весом 10- 15 грамм.

В опытной группе животным вводили 0.04 единиц инсулина с 2 МЕ гепарина в 0.5 мл физиологического раствора, содержащего 1 мкМ/л сульфата цинка. При указанном соотношении в пробе на одну молекулу гепарина с молекулярным весом 12–16 тысяч Дальтон приходится 18 молекул инсулина. Контрольной группе мышей вводили 0.04 единиц инсулина в 0.5 мл физиологического раствора, содержащего 1 мкМ/л сульфата цинка.

Определение концентрации глюкозы в крови экспериментальных животных проводили глюкооксидазным методом с применением наборов производства ООО «Агат-Мед» (Москва).

Установлено, что исходный уровень гликемии белых беспородных лабораторных мышей в среднем составляет 3.9 ± 0.61 ммоль/л и мышей колеблется в пределах от 3.13 ммоль до 4.66 ммоль глюкозы на литр крови и в среднем составляет 3.9 ± 0.67 ммоль/л.

Исследовано гипогликемическое действие инсулина на фоне одновременного введения гепарина с молекулярным весом 12–16 тысяч Дальтон. Показано, что через час после внутримышечного введения свободного инсулина в физиологическом растворе, содержащем 1 мкМ сульфата цинка из расчета 0.04 единиц гормона на мышь (контроль), концентрация глюкозы в крови экспериментальных животных снизилась и составила 0.6 ± 0.001 ммоль/л. Концентрация глюкозы в крови опытных животных через то же время после инъекции была достоверно выше и составила 0.83 ± 0.003 ммоль/л.

Через 2 часа после инъекций закономерность сохранилась: в опытной группе мышей гликемия была достоверно выше гликемии в контроле: 1.06 ± 0.0028 ммоль/л по сравнению с 0.75 ± 0.0012 ммоль/л. Результаты сравнения концентрации глюкозы в крови мышей в опытной и контрольной группах представлены на рисунке 1.

Таким образом, установлено, что в группах мышей, получавших инсулин на фоне гепарина, гипогликемическое действие инсулина было менее выражено. Полученные нами экспериментальные данные противоречат представлениям об усиливающем влиянии гепарина на гипогликемическое действие инсулина. Известно, что один из внутриклеточных эффектов инсулина опосредуется освобождением катионов кальция из внутриклеточных депо в результате активации рецепторов к инозитолтрифосфату (IP3 рецепторы) [5]. В то же время, по данным литературы гепарин является ингибитором IP3 рецепторов [6]. В связи с этим можно предположить, что взаимодействие эффектов инсулина и гепарина реализуется не за счет конкуренции за связывание с цитоплазматическим рецептором, а осуществляется на внутриклеточном уровне и заключается в разнонаправленном влиянии на освобождение катионов кальция из внутриклеточных депо.

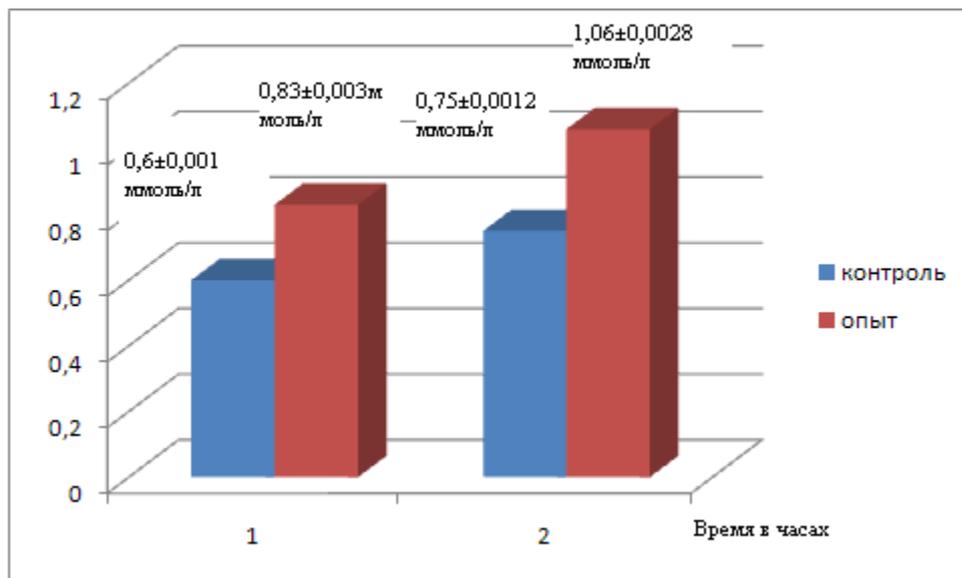


Рис. 1. Концентрация глюкозы в крови лабораторных мышей после введения 1. свободного инсулина в дозе 0.04 единиц гормона на мышь в физиологическом растворе с 1 мкМ ZnSO₄ (контроль); 2. 0.04 единицы инсулина с одновременным введением гепарина (2 МЕ гепарина) в физиологическом растворе с 1 мкМ ZnSO₄.

Литература

1. Бурбелло А. Т., Шабров А. В., Денисенко П. П. Современные лекарственные средства, 2 изд., М: «ОЛМА- ПРЕСС», 2003. С.505–513;
2. Гарипова М. И., Киреева Н. А., Ибрагимов Р. И., Елисеева О. С., Першина А. С., Баранова М. В. Аффинное выделение и изучение состава связывающих инсулин белков сыворотки крови человека. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2010. №8. С. 37–41.
3. Гарипова М. И., Киреева Н. А., Моругова Т. В., Елисеева О. С., Першина А. С., Аффинное выделение связывающих инсулин сывороточных гликопротеидов человека и изучение их состава в норме и при сахарном диабете первого типа. //Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю. А. Овчинникова. 2007.Т.3. №1. С. 27–32.
4. Гарипова М. И. Транспорт инсулина в крови человека. РИЦБашГУ. 2007. С 127.
5. Гусев Н. Б. Са-связывающие белки. Часть 1. Классификация и строение.// Соросовский Образовательный Журнал. 1998. С. 2–9;
6. Нистратова В. Л., Пивоваров А. С. Рецепторы инозитолтрифосфата и рианодиновые рецепторы в регуляции Na/K – насосом холинчувствительности нейронов виноградной улитки при привыкании // Журнал высшей нервной деятельности. 2004. Т. 54. №4. С. 554–564

Статья рекомендована к печати кафедрой биохимии и биотехнологии БашГУ
(докт. биол. наук, проф. Р. И. Ибрагимов)

Heparin influence on the intensity of insulin hypoglycemic action

M. I. Garipova*, O. I. Dazko, G. S. Gimaletdinova, R. R. Faizullina

Bashkir State University

32 Zaki Validi Street, 450076 Ufa, Russia.

**Email: margaritag@list.ru*

The article is devoted to the study of heparin influence on the insulin hypoglycemic effect. On the basis of experimental data about reduction of the intensity of hypoglycemic action of insulin when administered to laboratory mice simultaneously with heparin, as well as on the basis of literature data about the opposite effect of insulin and heparin in the mobilization of intracellular calcium, we are suggesting that the interaction of these compounds is not at receptor, but intracellular level.

Keywords: insulin, heparin, the glucose blood concentration, intracellular action, IP3 –receptor.