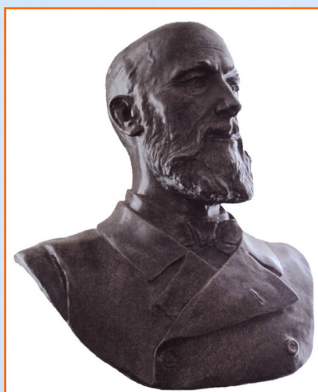
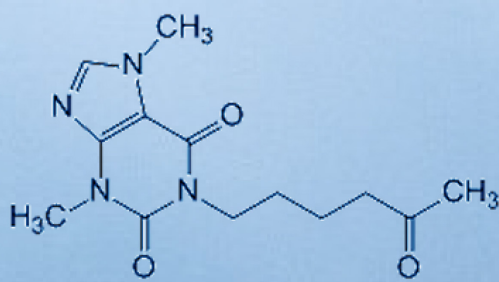


Бутлеровские сообщения

№9, том 59. 2019



ISSN 2074-0212



International Edition in English:
Butlerov Communications

ISSN 2074-0948



Тематическое направление: Инсулиномиметически активные макромолекулярные металлокомплексы ванадия на основе поли-*N*-винилпирролидона. Часть 2.

Оценка гипогликемической активности макромолекулярного металлокомплекса ванадия

© Иванов^{1,3+*} Алексей Геннадьевич, Мухина¹ Вероника Алексеевна,
Приходько² Вероника Александровна, Анисимова² Наталья Аскольдовна
и Кириллова¹ Надежда Васильевна

¹ Кафедра биохимии. Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. ул. проф. Попова, 14. г. Санкт-Петербург, 197376. Россия.

Тел.: (812) 499-39-00, доб. 2452. E-mail: alexey.ivanov@bk.ru

² Кафедра фармакологии и клинической фармакологии. Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. ул. проф. Попова, 14. г. Санкт-Петербург, 197376. Россия.

Тел.: (812) 499-39-00, доб. 4090.

³ Аналитическая лаборатория. Институт высокомолекулярных соединений РАН. Большой пр., 31, В.О. г. Санкт-Петербург, 199004. Россия. Тел.: (812) 328-68-95

*Ведущий направление; +Поддерживающий переписку

Ключевые слова: сахарный диабет, противодиабетические средства, инсулиномиметическая активность, металлополимерные комплексы ванадия, гипогликемическая активность.

Аннотация

В предыдущей работе был описан метод синтеза нового металлополимерного комплекса оксованадия (IV) на основе поли-*N*-винилпирролидона, спектральными методами исследовано его строение и определен состав. На основании данных электронной и колебательной спектроскопии было доказано, что образование комплекса происходит за счет взаимодействия металла с атомами азота и кислорода лактамного кольца полимера, при этом такого рода взаимодействие может происходить как путем внутримолекулярной, так и межмолекулярной координации. С использованием экспресс-метода оценки острой пероральной токсичности Прозоровского были определены медианные значения полуметальных доз ЛД₅₀ для полученного комплекса, они составили 1350±160 мг/кг. Полученные значения ЛД₅₀ позволили отнести данный металлополимерный комплекс, к классу малотоксичных веществ, что открывает определенные перспективы для дальнейшего его исследования на предмет инсулиномиметической активности.

Целью данной работы является изучение гипогликемической активности новых полимерных производных ванадила (VO²⁺) на основе поли-*N*-винилпирролидона (ПВП) и изучение возможности, применения данных соединений или композиций на их основе для профилактики и лечения диабета II типа. В работе описан способ создания экспериментальной модели сахарного диабета II типа на животных, сочетающей в себе использование высокожировой диеты и стрептозотоцина в качестве диабетогенного агента, приведены результаты оценки влияния исследуемых металлополимерных комплексов на такие показатели углеводного обмена лабораторных животных как изменение уровня глюкозы крови и мочи, изменение суточного диуреза животных в ходе изучения. Исследование влияния полученных соединений ванадия на показатели углеводного обмена проводилось с использованием метформина в качестве препарата сравнения. Было установлено, что исследуемые металлополимерные комплексы ванадия обладают гипогликемической активностью, нормализуя уровень глюкозы крови лабораторных животных с сахарным диабетом, индуцированным высокожировой диеты и введением стрептозотоцина.

Введение

За последние 10-15 лет существенно возросло число работ, посвященных изучению инсулиномиметических свойств соединений ванадия, рассматриваемых в качестве потенциальных противодиабетических препаратов [1-2]. При этом наибольший интерес представляют органические металлокомплексы ванадия, отличающиеся меньшей токсичностью и большей биодоступ-

ОЦЕНКА ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНОГО МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСА... 110-116
ностью [3-4]. Во множестве работ также был описан ряд биологических эффектов различных его соединений: панкреатопротективный [5], гипотензивный [6], антиоксидантный [7], кардиопротективный [8], противоопухолевый [9], лейшманицидный [10], антибактериальный [11] и другие. Однако, наибольший практический интерес представляют гипогликемический эффект, рассмотренный в настоящей работе.

Известно четыре основных механизма, посредством которых соединения ванадия принимают участие в регуляции обмена глюкозы [1]:

- Ингибирование фосфатаз, инактивирующих β -субъединицу инсулинового рецептора;
- Ингибирование протеинкиназы А;
- Активация протеинкиназы В;
- Стимуляция экспрессии гена, кодирующего транспортер GLUT4.

Рецептор инсулина представляет собой трансмембранный белок, состоящий из двух субъединиц типа α и двух субъединиц типа β . При связывании молекулы инсулина или другого лиганда (инсулиноподобные факторы роста, мекасермин и другие) с одним из сайтов α -цепи эктодомена происходят конформационные изменения рецептора, ведущие к аутофосфорилированию остатков тирозина в β -цепи эндодомена [12]. Вскоре после передачи сигнала вторичным посредникам β -субъединица подвергается дефосфорилированию рядом тирозинфосфатаз, из которых наиболее известна протеинтирозинфосфатаза (ПТФ) 1В.

Путем ингибирования ПТФ 1В, а также других фосфатаз (включая щелочную фосфатазу, ПТФ MEG2, Т-клеточную, Src-гомологичную и гемопоэтическую ПТФ), соединения ванадия способствуют пролонгации всех эффектов инсулина. В результате стимуляции транслокации в мембране транспортеров GLUT4 интенсифицируется захват глюкозы клетками; вследствие активации гликогенсинтетазы стимулируется гликогеногенез и угнетается гликогенолиз; в связи с фосфорилированием и инактивацией фактора транскрипции FoxO1 ингибируется глюконеогенез. Конечным итогом является снижение концентрации глюкозы в крови и сдвиг равновесия в сторону ее утилизации клетками.

Исследования показали [13], что соединения ванадия способны не только косвенно, путем усиления сигнала от инсулинового рецептора, но и непосредственно, напрямую активировать протеинкиназу А (РКА) и ингибировать – протеинкиназу В (РКВ). РКВ является одной из важнейших эффекторных молекул в сигнальном пути инсулина, в то время как РКА, среди прочего, принимает участие в реализации внутриклеточных эффектов адреналина и его миметиков. Как и адреналин и инсулин, протеинкиназы А и В находятся в антагонистических отношениях и отвечают за осуществление противоположных процессов. При активации РКВ ванадием гликогенсинтаза, ключевой фермент гликогеногенеза, переходит в дефосфорилированное, активное состояние. РКА в норме инактивирует гликогенсинтазу и, напротив, активирует гликогенфосфорилазу, осуществляющую гликогенолиз; однако когда сама РКА оказывается неактивной под влиянием ванадия, ее ингибирующее действие на гликогеногенез снимается.

Таким образом, эффекты ванадия в отношении обеих протеинкиназ, А и В, сопоставлены и способствуют смещению равновесия в сторону синтеза гликогена из глюкозы.

Еще одним внутриклеточным эффектом соединений ванадия, дополнительно способствующим уменьшению концентрации глюкозы в крови, является положительное влияние на экспрессию гена, кодирующего глюкозный транспортер GLUT4 [14], преимущественно экспрессирующийся в клетках скелетной мускулатуры, жировой ткани и миокарда. Увеличение количества GLUT4 в цитоплазматической мембране позволяет молекулам глюкозы с большей скоростью и в больших количествах поступать из крови в цитозоль, затем расходуясь в реакциях гликогеногенеза и гликолиза.

Органические и неорганические соединения ванадия проявляют гипогликемизирующую активность в условиях различных моделей экспериментального сахарного диабета (СД). При их применении в дозах от 0.1 до 0.7 ммоль/кг/д у животных наблюдаются стойкая нормализация уровня гликемии и улучшение показателей липидного спектра крови; повышается чувствительность к инсулину и уменьшается риск развития осложнений, связанных с диабетом, со стороны сетчатки глаза, сердца и сосудов [3].

Экспериментальная часть

Материалы и оборудование. Натрия цитрат (*Sigma-Aldrich*, Германия), лимонная кислота (*Sigma-Aldrich*, Германия), глюкоза («Глюкоза Бифус», *Renewal*, РФ), метформин («Сиофор», *Berlin-Chemie AG/Menarini Group*, Германия), физиологический раствор («Натрия хлорид-СОЛОфарм 0.9%», *Solopharm*, РФ), стрептозотцин (*Sigma-Aldrich*, США), портативный глюкометр «AccuChek® Active» (*Roche*, Швейцария), тест-полоски к глюкометру «AccuChek® Active» (*Roche*, Швейцария), тест-полоски «Уриполиан-11А» (ООО «Биосенсор АН», РФ); шприцы, иглы, зонды соответствующего размера и объема.

Моделирование экспериментального сахарного диабета. Высокожировая диета (ВЖД). В течение 6 недель животные находились на диете состава: 73% стандартного корма + 25% рафинированного пищевого кокосового масла + 2% холестерина.

Приготовление раствора стрептозотцина (СТЗ). Для получения раствора СТЗ точную навеску порошка СТЗ растворяли в цитратном буфере (рН = 4-5), полученном путем смешивания 47 мл раствора кислоты лимонной (21.01 г/л), 23 мл натрия цитрата (29.41 г/л) и воды очищенной до 1000 мл рН при приготовлении буфера контролировали потенциометрически.

Введение стрептозотцина. Введение СТЗ проводилось по истечении периода ВЖД внутрибрюшинно в дозе 35 мг/кг. В течение последующих 48 ч вместо питьевой воды животным был предоставлен доступ к 5% раствору глюкозы, что осуществляется с целью компенсации выраженной гиперинсулинемии и снижения смертности в острый период интоксикации СТЗ.

Отбор животных и распределение в экспериментальные группы.

Контроль уровня гликемии осуществлялся через 24 и 72 ч после введения СТЗ. Животные с концентрацией глюкозы в крови 6.5 ммоль/л и выше включались в следующий этап эксперимента. Животные, соответствовавшие этому критерию, путем рандомизации были распределены в 3 группы по 10 животных в каждой. Животные каждой из групп получали в качестве препарата метформин или исследуемый ванадий-содержащий металлополимерный комплекс на основе поли-*N*-винилпирролидона (VO-ПВП), дополнительную группу составили 10 интактных крыс, не подвергавшихся действию ВЖД и СТЗ (табл. 1). Все препараты вводились в виде свежеприготовленных водных растворов внутривентрикулярно 2 раза в день на протяжении 3 недель с пересчетом на массу тела крыс. Животные контрольной группы получали эквивалентные объемы физиологического раствора.

Табл. 1. Распределение экспериментальных животных по группам

№ п/п	Группа	Число животных	Препарат	Доза
1	Интактные	10	—	—
2	Контроль	10	Физиологический раствор	—
3	Метформин	10	Метформин	300 мг/кг
4	VO-ПВП	10	VO-ПВП	100 мг/кг

Измерение концентрации глюкозы в крови. Концентрацию глюкозы в крови измеряли при помощи портативного глюкометра «AccuChek® Active» в состоянии животных натощак, после ночного голодания в течение 10-12 ч. Объем крови не менее 1 мкл наносили на зеленый квадрат электрохимической полоски однократного применения, помещенной в направляющую глюкометра. Результаты измерений, фиксировались с точностью до 0.1 ммоль/л.

Измерение объема суточной мочи и концентрации глюкозы в ней. Объем суточной мочи определяли с использованием лабораторной мерной посуды. Концентрацию глюкозы в моче определяли при помощи тест-полосок «Уриполиан-11А» (ООО «Биосенсор АН», РФ). Тест-полоску полностью погружали в емкость с мочой, через 4-5 с извлекали полоску и удаляли избыток жидкости с использованием фильтровальной бумаги. Значение концентрации глюкозы в моче определяли через 2 мин с момента погружения полоски, сравнивая окраску тест-полоски с цветной шкалой на этикетке комплекта.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка данных проводилась в электронном виде при помощи программного обеспечения Microsoft Office Excel 2016. Достоверность различия полученных значений оценивалась путем расчета критерия Уилкоксона-Манна-Уитни U. Уровень статистической значимости p определялся при помощи таблиц критических значений U-критерия при заданной численности сопоставляемых выборок. Достоверными считались результаты с $p < 0.05$. Планки погрешностей на графиках отображают доверительные интервалы средних, рассчитанные для выборок с распределением Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Для воспроизведения СД II типа у лабораторных животных предложено множество экспериментальных моделей [15], которые можно разделить на следующие группы:

- Генетические модели: чистые линии животных с наследственно обусловленной формой диабета, полученные путем селекции или генной инженерии;
- Хирургические модели: животные, подвергшиеся процедуре тотальной или субтотальной панкреатэктомии;
- Химические модели: животные с диабетом, индуцированным химическими агентами, такими как аллоксан, стрептозотцин и другие;
- Гормональные (эндокринные) модели: животные с диабетом, развившимся в результате длительного введения тропных гормонов аденогипофиза или глюкокортикостероидов;
- Диет-индуцированные модели: животные с диабетом, развившимся в результате диетических манипуляций, в том числе в сочетании с вышеуказанными методами.

Оптимальной моделью СД II типа на сегодняшний день считается стрептозотциновый диабет [16]. Использование СТЗ в высоких (65-80 мг/кг для крыс и 150-200 мг/кг – для мышей) дозах вызывает быстрый некроз β -клеток, в то время как низкие (35 мг/кг для крыс) могут длительно угнетать метаболизм и секреторную функцию β -клеток, но не приводить к их гибели, что в большей мере соответствует СД II типа. Для защиты β -клеток от разрушения и сохранения панкреатического резерва инсулина за 15 минут до инъекции СТЗ может быть выполнена интраперитонеальная инъекция никотинамида в дозе 230 мг/кг.

Для максимально точного воспроизведения патогенеза СД II типа используются модели, сочетающие в себе период диеты с высоким содержанием жиров и/или углеводов с последующим введением СТЗ в низкой дозе [17]. Высокожировая диета (ВЖД) способствует развитию гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и нарушенной толерантности к глюкозе, в то время как СТЗ непосредственно вызывает дисфункцию и гибель β -клеток. Таким образом, у животных моделируется состояние, приближенное к поздним стадиям диабета II типа. Некоторые из используемых диет содержат высокое количество углеводов с тем, чтобы потребление энергии превышало ее расход; однако чаще используют диеты, содержащие избыточное количество жиров при нормальном содержании углеводов. Короткие, 2-х недельные периоды диеты позволяют достичь инсулинорезистентности без значительного изменения массы тела, в то время как при поддержании диеты на протяжении 5-ти недель и более наблюдается увеличение процентного содержания жира. Для получения животных с выраженным ожирением рекомендуется держать их на диете не менее 3-х месяцев. Особенностью и преимуществом ВЖД/СТЗ-индуцированного диабета является развитие у животных дислипидемий (гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии), что соответствует картине заболевания у человека. Установлено, что ВЖД сама по себе моделирует устойчивое состояние предиабета, что впоследствии позволяет достичь более выраженного эффекта при введении низких доз СТЗ [18].

1. Оценка влияния исследуемых соединений на показатели углеводного обмена при экспериментально вызванном сахарном диабете II типа

Измерение значений оцениваемых показателей углеводного обмена проводилось в точках, отраженных в табл. 2.

Табл. 2. Точки измерения исследуемых показателей в ходе эксперимента

Параметр	Старт	ВЖД			После инъекции СТЗ		Лечение		
		2 нед.	4 нед.	6 нед.	24 ч	72 ч	1 нед.	2 нед.	3 нед.
Глюкоза крови	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Глюкоза мочи	+			+	+		+	+	+
Диурез	+			+	+		+	+	+

2. Изменение уровня глюкозы в крови

Во всех группах, кроме контрольной, к концу периода лечения наблюдалось выраженное достоверное снижение концентрации глюкозы в крови. В группе метформина оно составило 49% ($p < 0.05$), ВО-ПВП – 38.3% ($p < 0.05$) по сравнению со значениями на начало лечения (табл. 3).

Табл. 3. Изменения среднего уровня глюкозы в крови животных в ходе эксперимента

	Глюкоза крови, ммоль/л		
	Контроль, n = 10	Метформин, n = 10	VO-ПВП, n = 10
Старт	5.15 ± 0.40	4.40 ± 0.39	5.49 ± 0.87
6 нед ВЖД	5.87 ± 0.38	5.09 ± 0.52	7.31 ± 2.16
24 ч п/и СТЗ	9.90 ± 1.81	9.80 ± 1.59	8.75 ± 1.86
72 ч п/и СТЗ	13.10 ± 3.23	13.98 ± 3.09	12.99 ± 3.46
1 нед лечения	12.72 ± 2.98	9.29 ± 2.56	7.58 ± 1.53
2 нед лечения	10.68 ± 2.64	6.95 ± 1.79	8.01 ± 2.96
3 нед лечения	9.21 ± 1.61 (n = 9)	6.33 ± 1.49	7.61 ± 1.77

3. Изменение уровня глюкозы в моче

Несмотря на то, что снижение уровня глюкозурии на фоне лечения препаратами было недостаточно статистически значимым, во всех группах наблюдалась умеренно выраженная тенденция к нормализации и этого показателя (табл. 4). Вероятно, удовлетворительного уровня достоверности наблюдаемых изменений возможно было бы достичь при большей длительности эксперимента и/или числе животных в группах.

Табл. 4. Изменения среднего уровня глюкозы в моче животных в ходе эксперимента

	Глюкоза мочи, ммоль/л		
	Контроль, n = 10	Метформин, n = 10	VO-ПВП, n = 10
Старт	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.3	0.6 ± 0.7
6 нед ВЖД	0.6 ± 0.7	0.5 ± 0.5	1.1 ± 1.2
24 ч п/и СТЗ	3.6 ± 1.5	3.5 ± 1.4	4.2 ± 1.6
1 нед лечения	4.1 ± 1.5	2.1 ± 1.4	4.0 ± 1.1
2 нед лечения	3.6 ± 1.4	1.5 ± 0.7	2.9 ± 1.0
3 нед лечения	3.0 ± 1.3 (n = 9)	1.8 ± 1.0	2.0 ± 1.2

4. Изменение суточного диуреза животных в ходе лечения

В группах, получавших метформин и VO-ПВП, в период лечения прослеживалась тенденция к нормализации объема суточной мочи (табл. 5).

Табл. 5. Изменения среднего объема суточной мочи животных в ходе эксперимента

	Объем суточной мочи, мл		
	Контроль, n = 10	Метформин, n = 10	VO-ПВП, n = 10
Старт	6.7 ± 3.3	9.1 ± 4.4	5.7 ± 2.1
6 нед ВЖД	9.6 ± 4.8	13.0 ± 6.2	5.5 ± 2.0
24 ч п/и СТЗ	21.6 ± 8.7	16.8 ± 7.2	11.5 ± 5.4
1 нед лечения	29.1 ± 8.0	31.8 ± 10.6	25.9 ± 8.4
2 нед лечения	29.1 ± 9.6	19.7 ± 6.1	13.4 ± 5.7
3 нед лечения	21.3 ± 6.5	18.1 ± 6.2	14.2 ± 5.3

Таким образом, можно заключить, что в условиях экспериментально вызванного сахарного диабета II типа исследуемые комплексные соединения ванадия продемонстрировали выраженную гипогликемическую активность, сопоставимую с таковой для препарата сравнения – метформина. При этом, значимое уменьшение концентрации глюкозы в плазме крови отмечалось уже к концу второй недели лечения, что положительно характеризует данный комплекс в сравнении с препаратом сравнения.

Выводы

1. Отработана методика экспериментальной модели сахарного диабета II типа на лабораторных животных, сочетающая предварительную высококалорийную диету и однократное внутрибрюшинное введение стрептозотоцина.
2. В результате трехнедельного курса лечения у экспериментальных животных, получавших ванадий-содержащий металлополимерный комплекс на основе поли-N-винилпирролидона,

было достигнуто снижение уровня гликемии примерно на 40%, что обеспечило нормализацию данного показателя по сравнению со значениями на начало лечения.

3. Прослеживается тенденция к снижению уровня глюкозы в моче и нормализации объема суточной мочи у лабораторных животных, получавших исследуемый металлополимерный комплекс ванадия.

Литература

- [1] S. Trevino et al. Vanadium in Biological Action: Chemical, Pharmacological Aspects, and Metabolic Implications in Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research*. **2019**. Vol.188. No.1. P.68-98.
- [2] Иванов А.Г., Приходько В.А., Мухина В.А., Анисимова Н.А. и Кириллова Н.В. Инсулиномиметически активные макромолекулярные металлокомплексы ванадия на основе поли-N-винилпирролидона. Часть 1. Синтез макромолекулярного металлокомплекса ванадия и оценка его острой пероральной токсичности. *Бутлеровские сообщения*. **2019**. Т.59. №7. С.24-30. DOI: jbc-01/19-59-7-24; A.G. Ivanov, V.A. Prikhodko, V.A. Mukhina, N.A. Anisimova, N.V. Kirillova. Insulin-mimetic macromolecular poly-N-vinylpyrrolidone-based vanadium metal complexes. Part 1. Synthesis of macromolecular vanadium metal complex and its acute oral toxicity evaluation. *Butlerov Communications*. **2019**. Vol.59. No.7. P.24-30. DOI: jbc-02/19-59-7-24
- [3] K.H. Thompson, C. Orvig. Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I. *Journal of Inorganic Biochemistry*. **2006**. Vol.100. No.12. P.1925-1935.
- [4] K.H. Thompson, J.H. McNeill, C. Orvig. Vanadium Compounds as Insulin Mimics. *Chem. Rev.* **1999**. Vol.99. No.9. P.2561-2572.
- [5] M. Li et al. Inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B and alkaline phosphatase by bis (maltolato) oxovanadium (IV). *Journal of inorganic biochemistry*. **2008**. Vol.102. No.10. P.1846-1853.
- [6] M.S. Bhuiyan et al. Activation of endothelial nitric oxide synthase by a vanadium compound ameliorates pressure overload-induced cardiac injury in ovariectomized rats. *Hypertension*. **2009**. Vol.53. No.1. P.57-63.
- [7] T. Yilmaz-Ozden et al. Effect of oral vanadium supplementation on oxidative stress factors in the lung tissue of diabetic rats. *Trace Elements and Electrolytes*. **2014**. Vol.31. No.2. P.48-52.
- [8] M.S. Bhuiyan, K. Fukunaga. Cardioprotection by vanadium compounds targeting Akt-mediated signaling. *Journal of pharmacological sciences*. **2009**. Vol.110. No.1. P.1-13.
- [9] E.G. Ferrer et al. Synthesis, characterization, antitumoral and osteogenic activities of quercetin vanadyl (IV) complexes. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. **2006**. Vol.11. No.6. P.791-801.
- [10] A.E. Amaral et al. Leishmanicidal activity of polysaccharides and their oxovanadium (IV/V) complexes. *European journal of medicinal chemistry*. **2015**. Vol.90. P.732-741.
- [11] L.H. Abdel-Rahman et al. Three novel Ni (II), VO (II) and Cr (III) mononuclear complexes encompassing potentially tridentate imine ligand: Synthesis, structural characterization, DNA interaction, antimicrobial evaluation and anticancer activity. *Applied Organometallic Chemistry*. **2017**. Vol.31. No.11. P.3750.
- [12] N.V. Kirillova, M.G. Mescheryakova, O.M. Spasenkova, I.A. Orehova, V.I. Laryonova, A.N. Voytovych. The state of the enzymatic antioxidant defense system in patients with diabetes mellitus type II. *Butlerov Communications*. **2015**. Vol.43. No.8. P.42-46.
- [13] M.W. Makinen, M. Salehitazangi. The structural basis of action of vanadyl (VO²⁺) chelates in cells. *Coordination chemistry reviews*. **2014**. Vol.279. P.1-22.
- [14] A. Mohammad, V. Sharma, J.H. McNeill. Vanadium increases GLUT4 in diabetic rat skeletal muscle. *Mol Cell Biochem*. **2002**. Vol.233. P.139-143.
- [15] V. Tripathi, J. Verma. Different models used to induce diabetes: a comprehensive review. *Int. J. Pharm. Sci.* **2014**. Vol.6. No.6. P.29-32.
- [16] M.P. Singh, K. Pathak. Animal models for biological screening of anti-diabetic drugs: An overview. *European Journal of Experimental Biology*. **2015**. Vol.5. No.5. P.37-48.
- [17] S. Skovso. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *Journal of diabetes investigation*. **2014**. Vol.5. No.4. P.349-358.
- [18] K. Srinivasan et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacological research*. **2005**. Vol.52. No.4. P.313-320.

In the English version of this article, the Reference Object Identifier – ROI: jbc-02/19-59-9-110

Thematic direction: Insulin-mimetic macromolecular poly-*N*-vinylpyrrolidone-based vanadium metallocomplexes. Part 2.

Assessment of the hypoglycemic activity of the vanadium macromolecular metal complex

© Alexey G. Ivanov,^{1,3,*} Veronika A. Mukhina,¹ Veronika A. Prikhodko,¹
Natalia A. Anisimova,² and Nadezhda V. Kirillova¹

¹ Department of Biochemistry. Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University.
Prof. Popov St., 14. Saint Petersburg, 197376. Russia. Phone: +7 (812) 499-39-00, ext. 2452.

E-mail: alexey.ivanov@bk.ru

² Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology. Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University. Prof. Popov St., 14. Saint Petersburg, 197376. Russia. Phone: +7 (812) 499-39-00, ext. 4090.

³ Analytical Laboratory. Institute of Macromolecular Compounds of Russian Academy of Sciences.
Bolshoy Prospect, 31. Vasilievsky Island, Saint Petersburg, 199004. Russia. Phone: +7 (812) 323-59-63.

*Supervising author; ⁺Corresponding author

Keywords: diabetes mellitus, antidiabetic drugs, vanadium metal-polymer complexes, acute oral toxicity.

Abstract

In a previous work, a method for the synthesis of a new metal-polymer complex of oxovanadium (IV) based on poly-*N*-vinylpyrrolidone was described, its structure was studied by spectral methods, and its composition was determined. Based on the data of electronic and vibrational spectroscopy, it was shown that the complex is formed due to the interaction of the metal with nitrogen and oxygen atoms of the polymer lactam ring, it should be noted that this type of interaction can occur both by intramolecular or intermolecular coordination. Using the Prozorovsky's express method for estimation of acute oral toxicity the median value of LD₅₀ of the synthesized complex was determined and it amounted to 1350 ± 160 mg/kg. The obtained LD₅₀ value allow to attribute this metal-polymer complex to the class of low-toxic substances, which opens up some prospects for its further research on insulinomimetic activity.

The aim of this work is to investigate the hypoglycemic activity of new polymer derivatives of vanadyl (VO²⁺) based on poly-*N*-vinylpyrrolidone (PVP) and to explore the possibility of using these compounds or compositions based on them for the prevention and treatment of type 2 diabetes. The work describes a method for creating an experimental model of type 2 diabetes mellitus in animals, combining the use of a high-fat diet and streptozotocin as a diabetogenic agent. The results of evaluating the effect of the studied metal-polymer complexes on such indicators of carbohydrate metabolism of laboratory animals as changes in blood glucose and urine, change daily diuresis of animals during treatment. The results of evaluating the effect of the metal-polymer complexes on such indicators of carbohydrate metabolism in laboratory animals as a change in blood and urine glucose, a change in the daily diuresis of animals during and after treatment are presented. The investigation of the effect of the obtained vanadium compounds on carbohydrate indices was carried out using metformin as a comparison drug. It was found that the new metal-polymer complexes of vanadium have hypoglycemic activity, normalizing the blood glucose level of laboratory animals with high-fat diet/streptozotocin induced diabetes.