

введення нейрогормону і стану експериментальних тварин.

2. У здорових тварин під впливом ОК переважно підсилюється проліферація бета-клітин, менше — альфа-клітин. Більш виражені ефекти спостерігаються при центральному введенні нейрогормону.

3. У діабетичних тварин повторне введення ОК переважно стимулює проліферацію бета-клітин, сприяючи збільшенню їхньої кількості в острівцях, та не чинить значної дії на альфа-клітини. Шлях введення нейропептиду не виявляє вираженого впливу на цей процес.

4. Встановлений стимулювальний ефект ОК на регенерацію бета-клітин панкреатичних острівців у діабетичних тварин свідчить про перспективність використання цього препарату для запобігання, а також сповільнення розвитку інсулінової недостатності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Громов Л. А. Нейропептиды — основа новых лекарственных средств

// Фармакол. вісник. — 1996. — № 5. — С. 17-20.

2. Опольский А. Ф., Заверуха Н. М. Участие окситоцина и вазопрессина в гипоталамической регуляции функциональной активности генома соматических клеток животных и человека // Проблемы физиологии гипоталамуса. — 1992. — № 26. — С. 85-88.

3. Стадников А. А. Гипоталамические факторы регуляции процессов роста, пролиферации и цитодифференцировки эпителия аденогипофиза. — Екатеринбург: Изд-во УрО РАН, 1999.

4. Oxytocin stimulates proliferation of human osteoblast-like cells / M. Peterson, A. Lagumdzija, A. Stark, E. Bucht // Peptides. — 2002. — Vol. 23, N 6. — P. 1121-1126.

5. Presence of functional oxytocin receptors in cultured human myoblasts / C. Breton, C. Haenggeli, C. Barberis et al. // Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 3. — P. 1415-1418.

6. Effect of vasopressin, oxytocin and LHRH on the proliferation and metabolism of rat bone marrow stromal cells in culture / H. Miszta, F. Kasprzykowski, Z. Grzonka, L. Lankiewicz // Endocr. Regul. — 1991. — Vol 25, N 3. — P. 177-180.

7. Ганчева О. В. Тржецинский С. Д. Сравнительная характеристика эффектов введения окситоцина и вазопрессина на состояние α - и β -клеток островков Ларгенганса у контакт-

ных и диабетических крыс // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: 36. наук. статей. — 1999. — Вип. 3. — С. 92-96.

8. Вплив окситоцину на стан β -клітин острівців Ларгенганса і показники вуглеводного обміну у інтактних щурів з діабетом / Ю. М. Колесник, С. Д. Тржецинський, А. В. Абрамов, О. В. Ганчева // Фізіол. журнал. — 2000. — Т. 46, № 1. — С. 37-43.

9. Oxytocin is the major prolactin releasing factor in the posterior pituitary / M. Mori, S. Vigh, A. Miyata et al. // Endocrinology. — 1990. — Vol. 126, N 2. — P. 1009-1013.

10. Influence of exogenously administered oxytocin on prolactin-producing cells in adult male rats as revealed by immuno-electron microscopy / H. Ozawa, M. Honma, Y. Matsumoto, K. Kurosuni // Arch. Histol. Cytol. — 1993. — Vol. 56, № 4. — P 431-439.

11. Effects of oxytocin treatment early in pregnancy on fetal growth in ad libitum-fed and food-restricted rats / A. Sohlstrom, C Carlsson-Skwirut., P. Bang et al. // Pediatr. Res.— 1999. — Vol. 46, N 3. — P. 339-344.

12. Sohlstrom A., Carlsson C., Uvnas-Moberg K. Effects of oxytocin treatment in early life on body weight and corticosterone in adult offspring from ad libitum-fed and food-restricted rats // Biol. Neonate. — 2000. — Vol. 78, N 1. — P. 33-40.

УДК 616.379-008.64-[092.9]-085.357:577.175.734

Ю. В. Цісельський, А. П. Левицький

ПРОТЕОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПЕЧІНКИ І ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ДІАБЕТІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИМИ ДОБАВКАМИ

Одеська обласна клінічна лікарня,
Інститут стоматології АМН України, Одеса

У патогенезі цукрового діабету активації протеолізу відводиться особливе місце, що пояснюється такими причинами:

— молекула інсуліну є чутливим до протеолізу білковим субстратом не тільки для спе-

цифічної протеази інсулінази, але і для інших протеаз [4; 8];

— активація тканинного протеолізу при діабеті включена в механізм глюконеогенезу, за якого вільні амінокислоти (продукт протеолізу) використовую-

ються для утворення глюкози [3];

— надмірний протеоліз при діабеті зумовлює виникнення і тяжкість деструктивних процесів при цьому захворюванні [10; 11].



Виконано низку робіт, результати яких свідчать про сприятливу дію біологічно активних добавок (БАД) в їжі на перебіг цукрового діабету [12; 13]. Багатьом БАД властиві антистресова дія, стимуляція інкреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози. Вони служать пробіотиками для пробіотичних бактерій кишечника [6].

Не виключено, що в механізмі антибактеріальної дії БАД можуть бути задіяні процеси протеолізу. В зв'язку з цим метою даного дослідження є вивчення впливу деяких БАД (лецитин, ЕКСО, інулін) на загальну протеолітичну активність в організмі щурів, у яких було попередньо спричинено експериментальний цукровий діабет.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальний цукровий діабет спричинювали у 80 білих щурів лінії Вістар віком 6–8 міс (маса 250–300 г) обох статей шляхом внутрішньочеревинного введення стрептозотоцину CN-(метилнітросокарбамон)- α -D-(глюкозамін) дозою 40 мг одноразово. Усі піддослідні щури були розподілені на 8 груп:

I група — тварин умертвляли на 10-й день після введення стрептозотоцину;

II група — щурів умертвляли на 25-й день;

III група — з другого дня після введення стрептозотоцину тварини одержували препарат інулін із цикорію (ТУ В 15.8-13903778-93-2003, виробництво НПА «Одеська біотехнологія») дозою 2 г/кг per os, забивали тварин на 10-й день після введення стрептозотоцину;

IV група — аналогічна III, щурів забивали на 25-й день;

V група одержувала лецитин соняшниковий (ТУ В 013903778-82-99, виробництво НПА «Одеська біотехнологія») дозою 1 г/кг per os, забивали тварин на 10-й день після введення стрептозотоцину;

VI група — аналогічна V, щурів забивали на 25-й день;

VII група одержувала препарат соєвих ізофлавононів «ЕКСО» (ТУ В 013903778-66-98, виробництво НПА «Одеська біотехнологія») дозою 1 г/кг per os, забивали тварин на 10-й день після введення стрептозотоцину;

VIII група — аналогічна VII, тільки забій щурів було проведено на 25-й день після введення стрептозотоцину.

Усі препарати вводили у вигляді розчинів або суспензій у 0,5 мл дистильованої води з розрахунку на одного щура.

Контролем служили 8 щурів такого ж віку, яким щодня per os вводили воду.

Досліджували гомогенати підшлункової залози та печінки, а також сироватку крові. Визначали загальну протеолітичну активність (ЗПА) за розщепленням казеїну при рН 7,6 за методом Кунітца в модифікації Левицького [5].

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами визначення ЗПА в гомогенаті підшлункової залози щурів, які одержували стрептозотоцин, у першому терміні (10 днів) спостерігається

ся більше ніж дворазове зниження ЗПА, що, за даними А. В. Стефанова [9], зумовлене швидким вимиванням вільних протеаз із тканини підшлункової залози (рис. 1). Введення інуліну сповільнює процес вимивання протеаз, а введення лецитину практично приводить його до норми. У цьому разі ЕКСО не здійснює ніякого впливу. У другому терміні (25 днів) процес активації протеолізу в підшлунковій залозі повертається майже до норми, що може свідчити про затихання запального процесу, який спостерігається при введенні стрептозотоцину. Використання БАД мало впливає на рівень ЗПА.

За результатами визначення ЗПА в тканині печінки щурів, які одержували стрептозотоцин, у першому терміні (10 днів) активність протеаз у печінці, на відміну від підшлункової залози, зростає (рис. 2). Введення інуліну, а особливо ЕКСО, знижує ЗПА, тимчасом як лецитин мало її змінює. У другому терміні (25 днів) ЗПА печінки знижується (майже втричі). Усі вивчені препарати підвищують активність протеолізу, але все-таки рівень його залишається

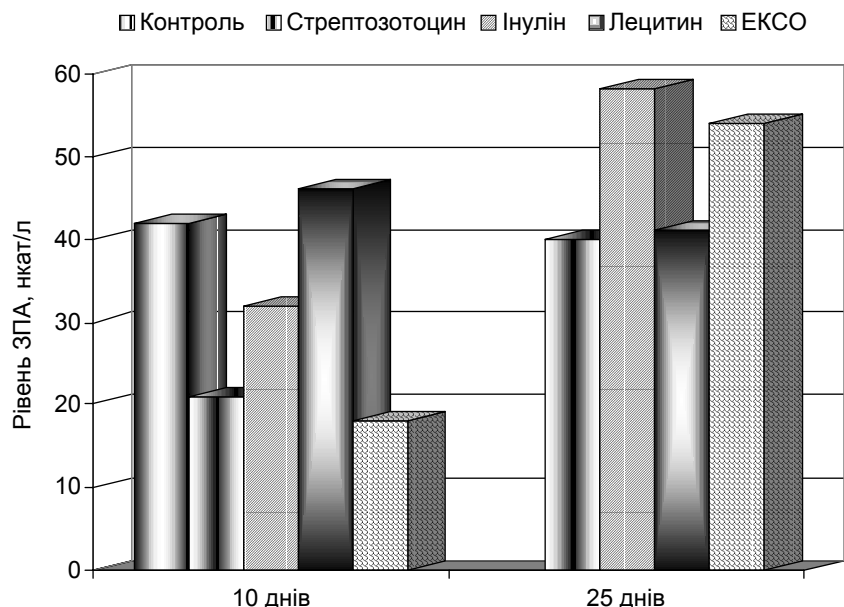


Рис. 1. Загальна протеолітична активність підшлункової залози щурів із стрептозотоциновим цукровим діабетом залежно від часу та впливу БАД



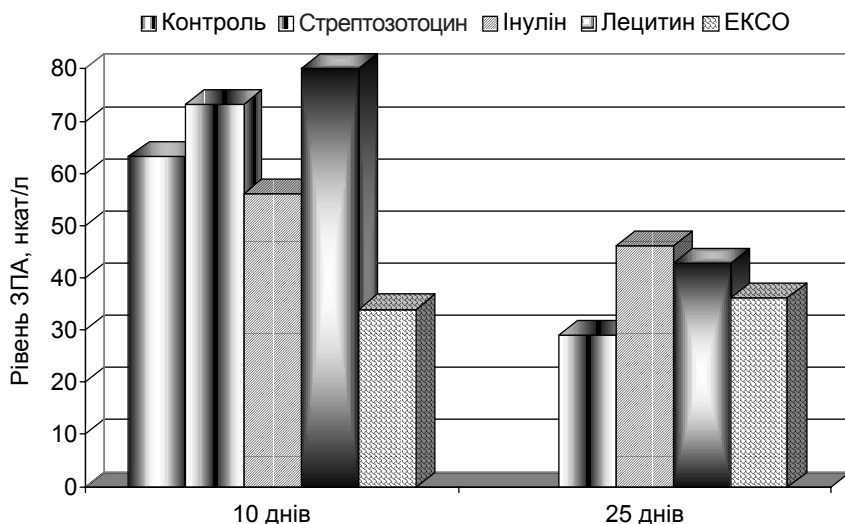


Рис. 2. Загальна протеолітична активність печінки щурів із стрептозотозиним цукровим діабетом залежно від часу та впливу БАД

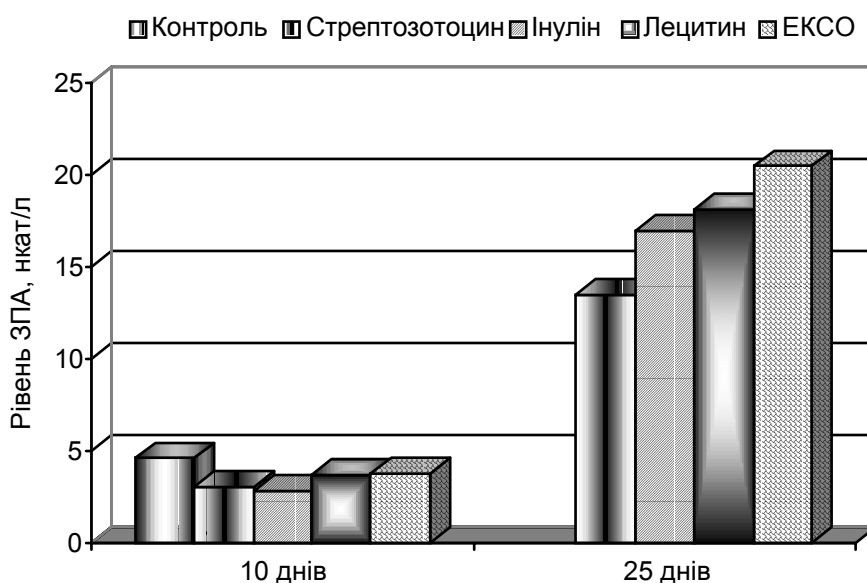


Рис. 3. Загальна протеолітична активність сироватки крові щурів із стрептозотозиним цукровим діабетом залежно від часу та впливу БАД

нижчим порівняно з контролем.

Визначено рівень ЗПА у сироватці крові щурів із експериментальним діабетом (рис. 3). Рівень протеолізу в сироватці крові залежить від терміну хвороби: значне зниження в першому терміні та значне збільшення — у другому. Характер змін ЗПА в сироватці мав протилежний напрямок порівняно з печінкою: коли ЗПА в печінці зростала, то вона знижувалася в сироватці і навпаки. Можна припустити, що печінка у першому терміні поглинає вільні протеази, які елімінуються із підшлункової залози. Можливо,

що у другому терміні цей механізм поглинання протеаз печінкою порушується, а рівень ЗПА в печінці знижується, вільні протеази легко проникають до ворітної вени і в загальне коло кровообігу і збільшують активність протеаз у сироватці [7].

Враховуючи, що інсулін достатньо чутливий до протеолізу [1; 2], можна припустити, що у другій фазі експериментального діабету більш високий рівень глікемії (майже на 40 %) значною мірою залежить від зниження концентрації інсуліну крові, що зумовлене підвищеним протеолізом.

Вважаємо, що введення інгібіторів протеолізу на цій стадії цукрового діабету є ефективним засобом лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Валуев Л. И., Валуев И. Л. Ингибиторы протеолитических ферментов в терапии диабета // *Вопр. мед. химии.* — 2000. — Т. 46, № 5. — С. 502.
2. Ингибиторы протеолитических ферментов в терапии сахарного диабета / И. Л. Валуев, Г. А. Сытов, Л. И. Валуев и др. // *Там же.* — 2001. — Т. 47, № 1. — С. 132-139.
3. Громакова И. А., Коноваленко О. А. Лизосомальный протеолиз: влияние возраста и инсулина // *Биохимия.* — 2003. — Т. 68, вып. 7. — С. 941-945.
4. Кудрин А. В. Металлы и протеолитические ферменты // *Вопр. биол., мед. и фармац. химии.* — 1999. — № 3. — С. 19-24.
5. Левицкий А. П. Пищеварительные ферменты слюнных желез: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — Одесса, 1974. — 53 с.
6. Левицкий А. П. Инулин — пища для бактерий, лекарство для людей. — Одесса: Изд-во КГОГТ, 2003. — 28 с.
7. Мешалкин Е. Н., Сергеевский В. С., Суворнов А. В. Трипсинемия в реакции организма на повреждение. — Новосибирск: Наука, 1982. — 81 с.
8. Сологуб Л. И., Пашковська І. С., Антонюк Г. Л. Протеази клітин та їх функції. — К.: Наук. думка, 1992. — 196 с.
9. Стефанов А. В. Получение и свойства ингибитора эластазы из подчелюстных желез собаки: Дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1974. — 167 с.
10. Строев Е. А., Борискина М. А. Изменение активности лизосомальных цистеиновых протеиназ в различных фракциях лейкоцитов периферической крови у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом // *Вопр. биол., мед., фармац. химии.* — 1998. — № 2. — С. 29-32.
11. Чугунова Л. Г., Дубинина И. И. Показатели перекисного окисления липидов и активность лизосомальных ферментов у больных сахарным диабетом // *Проблемы эндокринологии.* — 1994. — № 5. — С. 9-11.
12. Multiple effects and stimulation of insulin secretion by the tyrosine kinase inhibitor genistein in normal mouse islets / J. C. Jonas, T. D. Plant, P. Gilon et al. // *Brit. J. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 114, N 4. — P. 872-880.
13. Dietary flavonols protect diabetic human lymphocytes against oxidative damage to DNA / M. E. J. Lean, M. Nooroozi, J. Kelly et. al. // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48, N 1. — P. 176-181.

