

О. В. Скиба, Ю. В. Цисельський, А. П. Левицький, Т. П. Терешина

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА СУБЛІНГВАЛЬНА ТЕРАПІЯ АЛОКСАНОВОГО ДІАБЕТУ

Інститут стоматології АМН України, Одеса

Алоксановий діабет — найпоширеніша модель цукрового діабету I типу [1]. Як показали дослідження В. З. Ланкіна і співавторів [2], в основі механізму патогенної дії алоксану лежить утворення перекисів, що досить специфічно уражають  $\beta$ -клітини острівців Лангерганса. У зв'язку з цим у профілактиці і, можливо, в терапії алоксанового діабету істотну захисну роль мають відіграти антиоксиданти. Наявна в літературі інформація свідчить про сприятливу дію антиоксидантів на перебіг і наслідки цукрового діабету як в експерименті [3], так і в клініці [4].

Останнім часом велика увага приділяється антиоксидантам природного походження, що належать до групи поліфенольних сполук, а саме до біофлавоноїдів [5].

Найбагатшим джерелом біофлавоноїдів (зокрема рутину) є софора, настойка якої застосовується в медицині [6].

Повідомляється також про розвиток дисбактеріозу в біотопах організму внаслідок цукрового діабету [7]. Регуляторна

мікробіоценозу є пребіотики [8], однак у літературі немає повідомлень про їх вплив на перебіг діабету та його ускладнення.

**Мета роботи** — вивчити вплив різних біологічно активних речовин (антиоксидантів, біофлавоноїдів, пребіотиків) на біохімічні показники сироватки крові, що відбивають стан адаптаційно-трофічних систем організму в умовах алоксанового діабету.

### Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано 60 щурів лінії Вістар обох статей віком 2,5–3 міс (маса тварин 160–180 г). Алоксановий діабет (АД) спричинювали шляхом одноразового внутрішньочеревинного введення алоксану дозою 100 мг/кг, розчиненого в 0,1 М цитратному буфері рН 4,0.

Усіх щурів було розділено на 6 груп:

- I — інтактні тварини;
- II–VI — діабет 4 тиж;
- II — + гель-основа (контроль);

III — + гель з інуліном;  
IV — + гель з ліпоевою кислотою;

V — + гель із софорою;

VI — + гель комбінований.

Щодня кожному щуру на слизову оболонку порожнини рота протягом 4 тиж, починаючи з першого дня дослідження, наносили 50 мг гелю.

У сироватці крові визначали вміст глюкози [9], білка [10], концентрацію малонового діальдегіду (МДА) [11], загальну протеолітичну активність (ЗПА) [12], активність каталази [13], глутатіонпероксидази [14], кислій фосфатази [15] і рівень інгібітора трипсину [16].

### Результати дослідження та їх обговорення

Рівень глюкози в крові щурів з алоксановим діабетом, що одержували апплікації гелю на слизову оболонку порожнини рота, змінювався. Як показано на рис. 1, діабет призводить до різкого підвищення рівня глюкози, який під впливом терапії гелями з інуліном і ліпоевою кислотою знижується на 27 %. Особливо ефек-

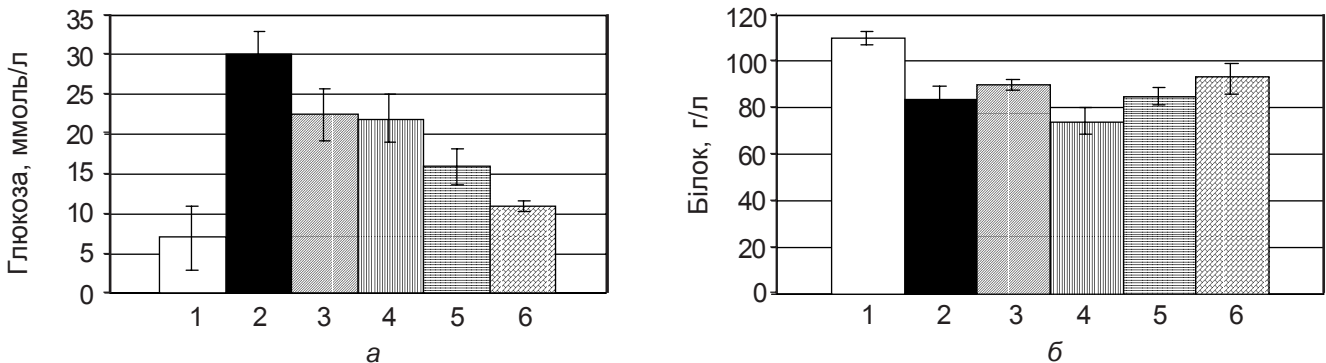


Рис. 1. Концентрація глюкози (а) і білка (б) в сироватці крові щурів з алоксановим діабетом: 1 — контроль; 2 — АД + плацебо (гель); 3 — АД + інулін (гель); 4 — АД + ліпоева кислота (гель); 5 — АД + софора (гель); 6 — АД + комплекс (гель)



тивним щодо зниження гіперглікемії є гель, що містить настійку софори (на 45–60 %). Така ж дія софори характерна і для комплексного гелю.

Виявлено також зміну концентрації білка в сироватці крові щурів з алоксановим діабетом, яким застосовували гелі різного складу. При експериментальному діабеті спостерігається зниження концентрації білка в сироватці крові. Завдяки застосуванню гелю з інуліном або софорою підвищується вміст білка, а гель із ліпоєвою кислотою знижує його ще більше. Найефективніше відновлюється рівень білка в сироватці крові при застосуванні комплексного гелю, що містить інулін, настійку софори і ліпоєву кислоту.

Визначено концентрацію МДА у сироватці крові щурів з алоксановим діабетом (рис. 2). При діабеті істотно зростає концентрація МДА, отже, активується перекисне окиснення лі-

підів (ПОЛ). Внаслідок лікування гелями з інуліном або ліпоєвою кислотою дещо знижується рівень МДА, однак лише гель із настійкою софори знижує його істотно, причому ця дія софори зберігається й у комплексному гелі. Зважаючи на те, що софора є найбагатшим джерелом біофлавоноїдів [17], можна припустити, що саме вони виявляють найбільший антиоксидантний ефект, про що вже повідомлялося в літературі.

Однією з причин підвищення рівня ПОЛ при алоксановому діабеті є зниження активності антиоксидантних ферментів. Наведені на рис. 3 дані свідчать про зниження активності антиоксидантних ферментів каталази і, особливо глутатіонпероксидази, при алоксановому діабеті, що може свідчити про лабілізацію клітинних і лізосомальних мембран. Застосування гелів з інуліном, ліпоєвою кислотою або настійкою софори не знижує активність кислоти фосфатази і лише гель із комбінацією всіх трьох досліджуваних біологічно актив-

Що ж стосується загальної протеолітичної активності сироватки крові (рис. 4), то вона значно (більш ніж удвічі) зростає при алоксановому діабеті та мало змінюється при впливі інших гелів. Рівень інгібіторів трипсину майже вдвічі знижується при діабеті, тимчасом як решта гелів викликають істотне збільшення їх вмісту, рівень цих інгібіторів навіть перевищує показники контролю при застосуванні гелів з інуліном, софорою або за їх поєднання.

Виявлено зміни активності кислоти фосфатази в сироватці крові (див. рис. 2). Рівень цього лізосомального ферменту збільшується при алоксановому діабеті, що може свідчити про лабілізацію клітинних і лізосомальних мембран. Застосування гелів з інуліном, ліпоєвою кислотою або настійкою софори не знижує активність кислоти фосфатази і лише гель із комбінацією всіх трьох досліджуваних біологічно актив-

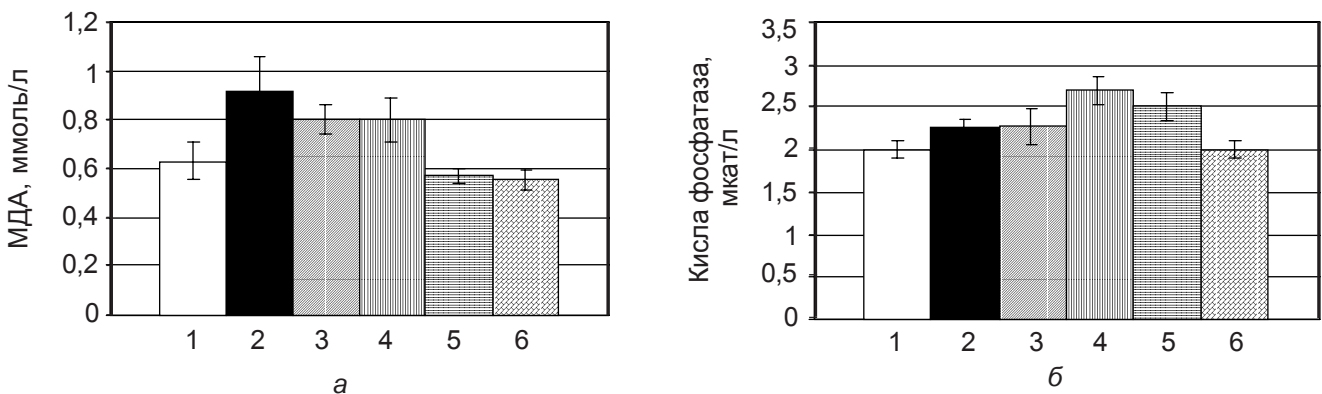


Рис. 2. Концентрація МДА (а) і активність кислоти фосфатази (б) в сироватці крові щурів з алоксановим діабетом: 1 — контроль; 2 — АД + плацебо (гель); 3 — АД + інулін (гель); 4 — АД + ліпоєва кислота (гель); 5 — АД + софора (гель); 6 — АД + комплекс (гель)

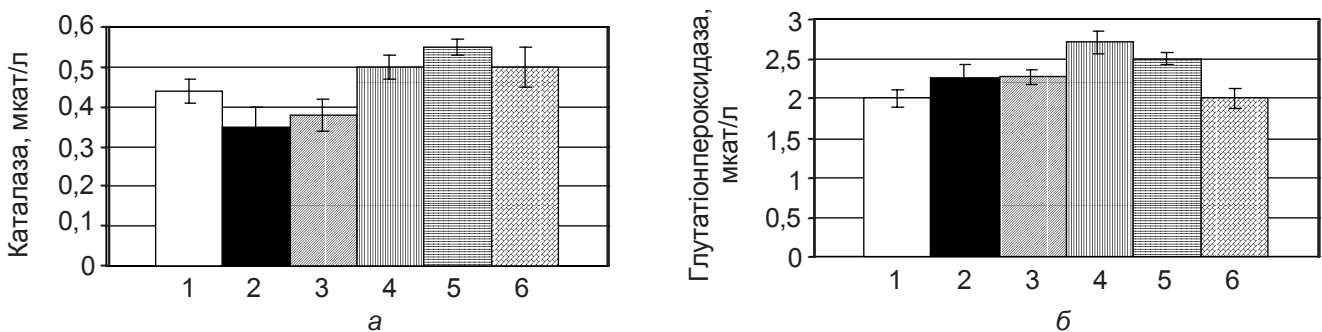


Рис. 3. Активність антиоксидантних ферментів (а, б) в сироватці крові щурів з алоксановим діабетом: 1 — контроль; 2 — АД + плацебо (гель); 3 — АД + інулін (гель); 4 — АД + ліпоєва кислота (гель); 5 — АД + софора (гель); 6 — АД + комплекс (гель)



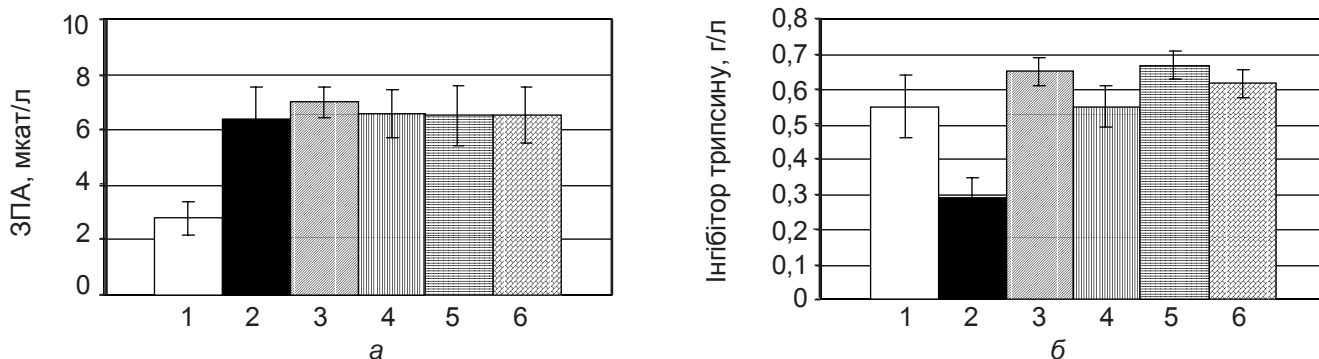


Рис. 4. Загальна протеолітична активність ПОЛ (а) і рівень інгібітора трипсину (б) в сироватці крові щурів з алоксановим діабетом: 1 — контроль; 2 — АД + плацебо (гель); 3 — АД + інулін (гель); 4 — АД + ліпоєва кислота (гель); 5 — АД + софори (гель); 6 — АД + комплекс (гель)

них речовин (БАР) нормалізує рівень цього ферменту.

Отже, алоксановий діабет викликає в організмі піддослідних тварин такі зміни, що свідчать про активацію ПОЛ і, як наслідок, лабілізацію біомембран, розвиток гіпопротеїнемії та гіперглікемії.

Використані нами біологічно активні добавки, що належать до різних класів сполук за характером біологічної дії (інулін — пребіотик, ліпоєва кислота — антиоксидант, біофлавоноїди софори — нейроімунomodulatory), позитивно впливали на рівень гіперглікемії, інтенсивність ПОЛ, стан антиоксидантної системи та концентрацію інгібіторів трипсину в сироватці крові. Слід зазначити, що найбільший ефект виявили біофлавоноїди софори, які вводили в терапевтичних концентраціях, тимчасом як інулін і ліпоєву кислоту — в істотно нижчих.

Проте комбінація цих БАР у складі комплексного гелю виявляла найбільший лікувальний ефект, про що свідчать концентрація глюкози, активність кислої фосфатази і вміст білка в сироватці крові.

Отримані нами дані свідчать також про достатню ефективність сублінгвального шляху введення лікарських засобів, що може мати деякі переваги порівняно з іншими шляхами введення.

Результати подальших досліджень мають підтвердити

доцільність клінічного застосування запропонованого нами комплексного гелю після внесення в його рецептуру низки змін з метою підвищення ефективності лікувально-профілактичної дії при цукровому діабеті.

### Висновки

1. Алоксановий діабет призводить до розвитку гіпопротеїнемії, активації ПОЛ і протеолізу при зниженні рівня інгібіторів трипсину й антиоксидантних ферментів.

2. Аплікації на слизову порожнину рота гелю з інуліном, ліпоєвою кислотою або настоєю софори сприятливо впливають на рівень глікемії, інгібіторів трипсину і процеси ПОЛ, однак не діють на підвищену активність протеаз.

3. З трьох вивчених БАР найбільшу дію виявляє настійка софори, можливо, за рахунок високого вмісту біофлавоноїдів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Кіхтяк О. П., Скрипник Н. В. Можливості відтворення цукрового діабету в експерименті // Експер. та клін. фізіологія і біохімія. — 2004. — № 2. — С. 118-120.
2. Роль антиоксидантних ферментів и антиоксиданта пробукола в антирадикальной защите β-клеток поджелудочной железы при аллоксановом диабете / В. З. Ланкин, В. И. Корчин, Г. Г. Коновалова и др. // БЭБИМ. — 2004. — Т. 137, № 1. — С. 27-30.
3. Цисельский Ю. В. Основные аспекты патоморфологии диабетической

ческой ретинопатии и ее следствий (обзор литературы) // Эндокринология. — 2005. — Т. 10, № 1. — С. 92-104.

4. Бобырева Л. Е. Антиоксиданты в комплексной терапии диабетических ангиопатий // Эксп. и клин. фармакология. — 1998. — Т. 61, № 1. — С. 74-80.

5. Левицкий А. П. Биофлавоноиды как регуляторы физиологических функций // Вісник стоматології. — 2001. — № 1. — С. 71-76.

6. Ловягин А. Н. Энциклопедический справочник современных лекарственных препаратов. — Донецк: ООО ПКФ «БАО», 2005. — С. 413.

7. Шендеров Б. А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1998. — № 1. — С. 61-65.

8. Отт В. Д., Муквіч О. М. Сучасні дані про роль пребіотиків у дитячому харчуванні // Ж. практ. лікаря. — 2004. — № 5-6. — С. 67-71.

9. Масленников В. Д., Михеева А. И. Количественное определение сахара в моче ортолуцидиновым методом // Лаб. дело. — 1970. — № 10. — 588 с.

10. Protein measurement with Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr, R. J. Randall // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265-275.

11. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1997. — С. 66-68.

12. Калликреины и неспецифические протеазы в слюне больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А. П. Левицкий, В. М. Коновец, И. Ф. Львов и



др. // *Вопр. мед. химии.* — 1973. — Т. 19, № 6. — С. 633-638.

13. *Гурин С. В.* Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах // *Лаб. диагностика.* — 1999. — № 4. — С. 45-46.

14. *Пахомова В. А., Крюкова Г. Н., Козлянина Н. П.* Способ определения активности глутатионперокси-

дазы в биологических тканях // А. с. 922637 СССР, МКИ G 01. Опубл. 23.04.82. — Бюл. № 15. — 1982.

15. *Левицкий А. П., Марченко А. И., Рыбак Т. Л.* Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатаз слюны // *Лаб. дело.* — 1973. — № 10. — С. 624-625.

16. *Адамовская В. Г., Левицкий А. П., Вовчук С. В.* Взаимосвязь меж-

ду уровнями протеиназ, их ингибиторами и хозяйственно-полезными признаками зерна пшеницы // *Науч.-техн. бюл. ВСТИ.* — 1980. — № 3 (37). — С. 25-30.

17. *Тутельян В. А., Батурин А. К., Мартыничук Э. А.* Флавоноиды в пищевых продуктах, уровень потребления, биодоступность // *Вопр. питания.* — 2004. — Т. 73, № 6. — С. 43-48.

УДК 615.916'13-092.9:577.127

Я. А. Цветкова

# ВПЛИВ МЕКСИДОЛУ НА РІВЕНЬ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ У ЩУРІВ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО НАДХОДЖЕННЯ АМІННОЇ СОЛІ 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСІОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

## Вступ

Висока ефективність і відносна дешевизна пестицидів на основі 2,4-дихлорфеноксіоцтової кислоти (2,4-Д) зумовлює їх широке застосування в сільському господарстві [1; 2]. При довготривалому контакті з ними, особливо при порушенні техніки безпеки та недотриманні заходів індивідуального захисту, можуть виникати морфофункціональні зміни різних органів і систем [1; 3], що, на думку деяких авторів, зумовлено активацією вільнорадикального перекисного окиснення (ВРПО) ліпідів. Виходячи з цього, для профілактики та лікування можливих небажаних ефектів найбільш оптимальним є застосування препаратів, здатних сповільнювати процес пероксидації ліпідів — препаратів з антиоксидантною дією. До цієї групи належать похідні 3-оксипіридину, а саме мексидол [4].

**Метою** даної роботи є дослідження впливу мексидолу на біохімічні показники ВРПО ліпідів й активності антиоксидантних ферментів при хронічному надходженні пестициду амінної солі 2,4-Д у щурів.

## Матеріали та методи дослідження

Експеримент проведено на 5 групах щурів-самців лінії Вістар масою 170–195 г. До інтактної групи увійшли 10 щурів, яких протягом експерименту утримували в умовах віварію по 5 тварин у клітках (1-ша група). До 2-ї та 3-ї групи включено по 7 щурів-самців, яким протягом 15 діб внутрішньошлунково вводили пестицид — амінну сіль 2,4-Д дозою 120 мг/кг. Щури 3-ї групи додатково отримували мексидол дозою 50 мг/кг внутрішньошлунково. Щурам-самцям 4-ї та 5-ї груп (по 14 тварин) вводили токсикант протягом 30 діб у тій же дозі, а тваринам 5-ї гру-

пи додатково вводили мексидол у вищезазначеній дозі протягом 30 діб.

Евтаназію щурів здійснювали під гексеналовим наркозом (50 мг/кг маси тіла) шляхом взяття крові з серця до його зупинки. Проводилася оцінка загальносоматичних показників: маси, стану шерсті, рухливості та дослідження біохімічних показників. У крові визначали рівень спонтанного гемолізу еритроцитів (СГЕ), для чого досліджували фізикохімічні властивості еритроцитів при інкубації у фосфатному буфері (рН — 7,4) протягом 4 год при температурі 37 °С. Рожеве забарвлення еритроцитів зумовлене гемоглобіном і виникає внаслідок перекисного окиснення фосfolіпідів мембран, що дозволяє судити про забезпеченість мембран еритроцитів гідрофобними антиоксидантами [5]. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за здатністю адре-

