



УДК 616.379-008.64-085.356]-092.9

Н. Б. Зозуляк

ВПЛИВ ВОДОРОЗЧИННОЇ ФОРМИ КВЕРЦЕТИНУ НА СТАН НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, Україна

УДК 616.379-008.64-085.356]-092.9

Н. Б. Зозуляк

ВЛИЯНИЕ ВОДОРАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ КВЕРЦЕТИНА НА СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины», Тернополь, Украина

В экспериментах использовали белых крыс-самцов. Подопытных животных разделили на три группы: 1-я — контроль (интактные животные); 2-я — животные с сахарным диабетом; животным 3-й группы вводили корвитин. Моделировали сахарный диабет путем однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина после предыдущего 4-недельного содержания животных на высокожировой диете. Непосредственно перед введением стрептозотоцин растворяли в 0,1 молярном цитратном буфере (pH 4,5); контрольной группе вводили соответствующее количество цитратного буфера. В экспериментах установлено, что водорастворимая форма кверцетина — корвитин уменьшает симптомы поражения почек, проявляется восстановлением баланса в системе прооксиданты / антиоксиданты, активности ферментов митохондрий по сравнению с показателями животных с сахарным диабетом с ожирением.

Ключевые слова: сахарный диабет, почки, кверцетин.

UDC 616.379-008.64-085.356]-092.9

N. B. Zozulyak

INFLUENCE OF WATER-SOLUBLE FORM OF QUERCETIN ON RENAL FUNCTION UNDER THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Ternopil State Medical University named after I. Ya. Gorbachevskyi MH of Ukraine, Ternopil, Ukraine

It is known that diabetic nephropathy development rate ranges from 40 to 50% in patients with diabetes type 1 and from 15 to 30% — with diabetes type 2, and this complication is the main reason for death in patients with diabetes mellitus type 1, and 8% of patients with diabetes type 2 die from uremia. It was also established that the risk of cardiovascular events as the leading causes of mortality in patients with diabetes increases in kidney damage.

The aim of this investigation — to establish the influence of water-soluble form of quercetin — Corvitin — on the state of the kidneys under conditions of experimental diabetes with obesity.

Materials and methods. White male rats were used during the experiments. Experimental animals were divided into three groups: 1st — control (intact animals); 2nd — animals with diabetes; animals of 3rd group were injected with Corvitin (Borshchahivskyy chemical-pharmaceutical plant, Kyiv, in a dose 10 mg/kg, intraperitoneal daily, starting through 10 weeks after STZ administration, during 2 weeks). Simulation of diabetes mellitus was carried out by a single intraperitoneal administration of streptozotocin (STZ, Sigma, USA, 30 mg/kg of body weight) after the previous 4-week accepted in high fat diet. STZ was dissolved immediately before the introduction of a 0.1 molar citrate buffer (pH 4.5); animals from control group were injected with the appropriate amount of citrate buffer. Renal tissue was investigated. We determined: indicators of lipid peroxidation — lipid hydroperoxides, TBA-active products, diene conjugates, antioxidant status: superoxide dismutase, catalase, glutathione, NO₂⁻, the enzyme activity of mitochondria — succinate dehydrogenase, cytochrome oxidase.

Key words: diabetes, kidneys, quercetin.

Вступ

Відомо, що частота розвитку діабетичної нефропатії коливається від 40 до 50 % у

хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу та від 15 до 30 % — на діабет 2 типу, причому саме це ускладнення є однією з головних причин смерті хво-

рих на ЦД 1 типу [11], а при ЦД 2 типу від уремії помирає до 8 % пацієнтів. Установлено також, що ризик серцево-судинних катастроф як провідної причи-



ни смерті хворих на ЦД зростає при ураженні нирок [10]. Тому ефективно запобігання прогресуванню та сповільнення ураження нирок при ЦД безпосередньо пов'язані з покращанням якості життя хворих і зменшенням рівня їх смертності [13].

Мета даного дослідження — встановлення впливу водорозчинної форми кверцетину — корвітину на стан нирок при експериментальному цукровому діабеті з ожирінням.

Матеріали та методи дослідження

В експериментах використовували білих щурів-самців. Піддослідних тварин поділили на три групи: 1-ша — контроль (інтактні тварини); 2-га — тварини з ЦД; тваринам 3-ї групи вводили корвітин (Борщагівський хім.-фарм. завод, Київ) по 10 мг/кг маси тіла, внутрішньоочередово, щодня, починаючи через 10 тиж. після введення стрептозотоцину (STZ), протягом 2 тиж. [5]. Моделювання ЦД 2 типу здійснювали шляхом одноразового внутрішньоочередового введення STZ (Sigma, США, 30 мг/кг маси тіла) [14] після попереднього 4-тижневого утримання тварин на високожировій дієті [15]. Безпосередньо перед введенням STZ розчиняли у 0,1 мольному цитратному буфері (рН 4,5); контрольній групі вводили відповідну кількість цитратного буферу. Досліджували тканину нирок. Визначали: показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — гідроперекиси ліпідів (ГПЛ) [2], ТБК-активні продукти (АП) [1], дієнові кон'югати (ДК) [6]; антиоксидантний статус: активність супероксиддисмутази (СОД) [9], каталази (КАТ) [7], відновлений глутатіон (ВГ) [12], NO_2^- [3], активність ферментів мітохондрій — сукцинатдегідрогенази (СДГ) [4], цитохромоксидази (ЦХО) [8]. Статистичну обробку результатів досліджень про-

водили, використовуючи t-критерій Стьюдента, за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel XP.

Результати дослідження та їх обговорення

Установлено, що через 10 тиж. розвитку діабету з ожирінням у нирках спостерігалась активація ПОЛ, що підтверджувалося зростанням у гомогенатах органа вмісту ГПЛ на 34 %, ТБК-АП на 32 % і ДК на 64 % порівняно з контрольною групою тварин.

Відбувалися зміни компонентів антиоксидантної системи. Це проявлялося компенсаторним збільшенням активності СОД і КАТ на 109 та 11 % відповідно, але зменшенням вмісту ВГ на 25 %. Погіршувалась функціональний стан дихального ланцюга мітохондрій. Про це свідчило зниження активності СДГ на 26 %, ЦХО — на 50 % порівняно з контролем. При дослідженні у нирках вмісту NO_2^- відмічено знижен-

ня цього показника на 41 % (табл. 1).

Як видно з отриманих результатів, представлених у табл. 1, у щурів з діабетом, які отримували корвітин, відмічалось зниження активності процесів пероксидного окиснення мембранних ліпідів у нирках. Зокрема, вміст ГПЛ у гомогенатах органа зменшився на 17 %, рівень ДК — на 25 %, ТБК-АП — на 17 %.

Активність СОД у групі тварин з ЦД, які отримували корвітин, була нижчою на 49 %. Досліджуваний препарат проявляв позитивний вплив і на активність іншого антиоксидантного ферменту — КАТ у гомогенатах органа, рівень якої був нижчим на 9 %. Водорозчинна форма кверцетину сприяла зростанню вмісту ВГ у нирках на 31 %, причому цей показник повертався до рівня контролю.

Отримані результати свідчать про відновлення балансу у системі прооксиданти/анти-

Таблиця 1

Показники стану нирок щурів при цукровому діабеті та їх динаміка під впливом корвітину, $\text{M} \pm \text{m}$

Показник	Серія досліджу		
	Контроль, n=7	Цукровий діабет, n=8	Цукровий діабет + корвітин, n=10
ГПЛ, 10^3 ум. од./кг	3,07±0,02	4,12±0,03 p<0,01	3,42±0,02 p<0,001; p ₁ <0,001
ТБК-АП, ммоль/кг	2,54±0,05	3,34±0,07 p<0,01	2,77±0,06 p<0,05; p ₁ <0,001
ДК, ммоль/кг	2,21±0,02	3,63±0,28 p<0,01	2,73±0,19 p<0,001; p ₁ <0,001
СОД, ум. од./кг	1,20±0,03	2,51±0,21 p<0,01	1,29±0,06 p>0,05; p ₁ <0,001
КАТ, мкат/кг	9,12±0,02	10,14±0,04 p<0,01	9,23±0,03 p>0,05; p ₁ <0,001
ВГ, ммоль/кг	3,51±0,02	2,62±0,20 p<0,01	3,43±0,05 p>0,05; p ₁ <0,001
NO_2^- , мкмоль/кг	1,27±0,02	0,75±0,04 p<0,01	1,14±0,06 p<0,001; p ₁ <0,001
СДГ, ммоль/(кг·хв)	7,17±0,02	5,31±0,04 p<0,01	6,77±0,16 p<0,05; p ₁ <0,001
ЦХО, ммоль/(кг·хв)	3,28±0,11	1,63±0,08 p<0,01	2,34±0,13 p<0,001; p ₁ <0,01

Примітка. Достовірність відносно: p — контролю, p₁ — групи ЦД.



оксиданти при введенні водорозчинного препарату кверцетину. Рівень NO_2^- у нирках під дією корвітину зростав на 52 % проти групи тварин з діабетом.

При дослідженні впливу речовин на компоненти мітохондріального електронно-транспортного ланцюга встановлено, що активність СДГ при застосуванні корвітину була вищою на 28 %, активність ЦХО — на 44 %.

Таким чином, на основі аналізу результатів дослідження впливу корвітину на стан нирок при ЦД з ожирінням можна зробити такі висновки:

1. Ураження нирок при діабеті з ожирінням супроводжується порушенням процесів пероксидного окиснення ліпідів (зростання кількості гідропероксидів ліпідів, дієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів), змінами компонентів антиоксидантної системи (підвищення активності супероксиддисмутази, каталази, зменшення вмісту відновленого глутатіону), зниженням рівня нітрит-аніона, порушенням функціонування мітохондріального електронно-транспортного ланцюга (зниження активності сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази) у нирковій тканині порівняно з показниками тварин контрольної групи.

2. Водорозчинна форма кверцетину — препарат корвітин сприяє відновленню стану нирок при експериментальному цукровому діабеті з ожирінням, що підтверджується пригніченням процесів пероксидного окиснення ліпідів (зменшення кількості гідропероксидів ліпідів, ТБК-активних продуктів і дієнових кон'югатів), позитивними змінами компонентів антиоксидантної системи (зниження активності супероксиддисмутази, каталази, збільшення вмісту відновленого глутатіону), зростанням рівня нітрит-аніона, відновленням активності ферментів мітохондрій (цитохромоксидази та сукци-

натдегідрогенази) порівняно із показниками тварин з цукровим діабетом з ожирінням, які не отримували препарат корекції.

3. Доведення позитивного впливу водорозчинної форми кверцетину на стан нирок при експериментальному цукровому діабеті з ожирінням є підґрунтям для поглибленого вивчення властивостей препарату як ефективного засобу профілактики та лікування діабетичної нефропатії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лабораторное дело. — 1988. — № 11. — С. 41–43.

2. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторное дело. — 1983. — № 3. — С. 33–35.

3. Орлова Е. А. Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной острой почечной недостаточности / Е. А. Орлова // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаява. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 79–82.

4. Ещенко Н. Д. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегідрогеназы / Н. Д. Ещенко, Г. Г. Вольский // Методы биохимических исследований. — Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. — С. 207–210.

5. Зупанець І. А. Дослідження гострої токсичності та середньоефективних доз кверцетину при парентеральному введенні в умовах розвитку ниркової недостатності у щурів / І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, Д. С. Харченко // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2009. — № 1 (8). — С. 28–33.

6. Колесова О. Е. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / О. Е. Колесова, А. А. Маркин, Т. Н. Федорова // Лабораторное дело. — 1984. — № 9. — С. 540–546.

7. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лабораторное дело. — 1988. — № 1. — С. 16–19.

8. Кривченкова Р. С. Определение активности цитохромоксидазы в

сuspензии митохондрий / Р. С. Кривченкова // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 47–49.

9. Чевари С. Роль супероксидредуктазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лабораторное дело. — 1985. — № 11. — С. 678–681.

10. Escobedo J. Association between albuminuria and duration of diabetes and myocardial dysfunction and peripheral arterial disease among patients with stable coronary artery disease in the BARI 2D study / J. Escobedo, J. S. Rana, M. S. Lombardero // Mayo Clinic Proceedings. — 2010. — Vol. 85, N 1. — P. 41–46.

11. Development and validation of an all-cause mortality risks core in type 2 diabetes. The Hong Kong Diabetes Registry / Xilin Yang, Wing Yee So, P. C. Y. Tong [et al.] // Arch Intern Med. — 2008. — Vol. 168, N 5. — P. 451–457.

12. Ellman G. L. Tissuesulfhydryl groups / G. L. Ellman // Arch. Of Biochem. And Biophys. — 1959. — Vol. 82. — P. 70–77.

13. Turgut F. Potential new the rapeutic agents for diabetic kidney disease / F. Turgut, W. K. Bolton // Am. J. Kidney Dis. — 2010. — Vol. 55, N 5. — P. 928–940.

14. Low dose streptozotocin (STZ) combined with high energy intake can effectively induce type 2 diabetes through altering the related gene expression / Hui Jie Wang, Yuan Xiang Jin, Wan Shen [et al.] // Asia Pac. J. Clin. Nutr. — 2007. — N 16 (Suppl. 1). — P. 412–417.

15. Xiu-Hua Shen Vitamin E regulates adipocytokine expression in a rat model of dietary-induced obesity / Xiu-Hua Shen, Qing-Ya Tang, Juan Huang // Experimental Biology and Medicine. — 2010. — N 235. — P. 47–51.

REFERENCES

1. Andreeva L.I., Kozhemiakin L.A., Kishkun A.A. Modification of lipid peroxidation evaluation method according to the reaction with thiobarbituric acid. *Laboratornoye delo* 1988; 11: P. 41–43.

2. Gavrilo V.B., Mishkorudnaya M.I. Spectrophotometric assessment of lipid hydroperoxides level in blood plasma. *Laboratornoye delo* 1983; 3: 33–35.

3. Orlova E.A. Analysis of nitrites and nitrates in tissue at experimental acute kidney insufficiency. *Ukrainskyy zhurnal ekstremalnoy meditsyny im. G.A. Mozhayeva* 2002; 3 (1): 79–82 .



4. Eshchenko N.D., Vol'skiy G.G. Determination of the amount of succinic acid and activity of succinate dehydrogenase. *Metody biohimicheskikh issledovaniy*. L., Izd-vo Leningradskogo universiteta, 1989: 207-210.
5. Zupanets' I.A., Shebeko S.K., Kharchenko D.S. Study of the acute toxicity and mean effective doses of intraperitoneal form of quercetin under conditions of the development of kidney failure in rats. *Pharmakologia i likars'ka toxikologia* 2009; 1 (8): 28-33.
6. Kolesova O.E., Markin A.A., Fedorova T.N. Lipid peroxidation and methods for determining lipid peroxidation products in biological fluids. *Laboratornoye delo* 1984; 9: 540-546.
7. Koroliuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G. et al. Method of catalase activity assessment. *Laboratornoye delo* 1988; 1: 16-19.
8. Krivchenkova R.S. Determination of the activity of cytochrome oxidase in mitochondria suspension. *Modern methods in biochemistry*. Ed. by Orekhovich V.N. Moscow, Medicine, 1977: 47-49.
9. Chevary S., Chaba I., Sekey I. Role of superoxide dismutase in cellular oxidative processes and method of assessment of its biological activity. *Laboratornoye delo* 1985; 11: 678-681.
10. Escobedo J., Rana J.S., Lombardero M.S. Association between albuminuria and duration of diabetes and myocardial dysfunction and peripheral arterial disease among patients with stable coronary artery disease in the BARI 2D study. *Mayo Clinic Proceedings* 2010; 85 (1): 41-46.
11. Xilin Yang, Wing Yee So, Tong P.C.Y. et al. Development and validation of an all-cause mortality risks core in type 2 diabetes. *The HongKong Diabetes Registry Arch Intern Med* 2008; 168 (5): 451-457.
12. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups. *Arch. of Bioch. And Biophys* 1959; 82: 70-77.
13. Turgut F., Bolton W.K. Potential new the rapeutic agents for diabetic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis* 2010; 55 (5): 928-940.
14. Hui Jie Wang, Yuan Xiang Jin PhD, Wan Shen et al. Low dose streptozotocin (STZ) combined with high energy intake can effectively induce type 2 diabetes through altering the related gene expression. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2007; 16 (Suppl. 1): 412-417.
15. Xiu-Hua Shen, Qing-Ya Tang, Juan Huang. Vitamin E regulates adipocytokine expression in a rat model of dietary-induced obesity. *Experimental Biology and Medicine* 2010; 235: 47-51.

Надійшла 22.09.2014

УДК 615.21:616:831-005.4

Е. В. Супрун¹, Н. О. Бут², С. В. Терещенко¹

ВПЛИВ РОНКОЛЕЙКИНУ НА ПАРАМЕТРИ ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

¹ Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Харків, Україна,

² КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 4», Дніпропетровськ, Україна

УДК 615.21:616:831-005.4

Э. В. Супрун¹, Н. А. Бут², С. В. Терещенко¹
ВЛИЯНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА НА ПАРАМЕТРЫ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

¹ Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, Харьков, Украина,

² КУ «Днепропетровская городская клиническая больница № 4», Днепропетровск, Украина

Изучено влияние цитокинового иммунокорректора рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин, 0,01 мг/кг) на параметры тиол-дисульфидной системы (ТДС) в условиях моделирования аллоксанового сахарного диабета у крыс в сравнении с Пирацетамом (500 мг/кг) и Тиоцетамом (500 мг/кг). Установлено, что постишемическое поражение ткани головного мозга экспериментальных животных на модели аллоксанового сахарного диабета сопровождалось резким снижением (на 96–94 %) изученных параметров. По значимости в качестве системообразующих показателей оригинальных коэффициентов восстановительный потенциал ТДС и индекс глутатионовой системы превышают стандартный показатель — тиол-дисульфидный коэффициент и могут использоваться как ранние маркеры формирования постгипоксических изменений при сахарном диабете и нарушении активности ТДС тканей головного мозга, а также для изучения антиоксидантной активности потенциальных нейропротекторов-антигипоксантов. Отмечено корректирующее влияние Пирацетама, Тиоцетама и Ронколейкина на показатели оригинальных коэффициентов ТДС — восстановительный потенциал и индекс глутатионовой системы, наиболее выраженное у Ронколейкина.

Ключевые слова: интерлейкин-2, Ронколейкин, экспериментальный сахарный диабет, тиол-дисульфидная система.

