

ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ КВЕРЦЕТИНУ НА ПЕРОКСИДНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У МІОКАРДІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2-ГО ТИПУ

В експерименті на білих нелінійних щурах вивчено вплив препаратів кверцетину – водорозчинного корвітину та його ліпосомальної форми ліпофлавоу (щоденне внутрішньочеревне введення по 10 мг/кг протягом 14 днів) – на показники системи прооксиданти–антиоксиданти у міокарді при експериментальному цукровому діабеті 2-го типу з ожирінням (висококалорійна дієта, одноразове внутрішньочеревне введення стрептозотоцину, 30 мг/кг маси тіла). Встановлено, що препарати кверцетину, більшою мірою ліпофлавоу, сприяють зниженню рівня глюкози крові, відновленню співвідношення прооксиданти/антиоксиданти у міокарді при цукровому діабеті 2-го типу з ожирінням.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет 2-го типу, кверцетин, корвітин, ліпофлавоу, міокард.

ВСТУП. Цукровий діабет – найпоширеніше ендокринне захворювання, яке за медико-соціальною вагомістю займає одне з чільних місць поруч із серцево-судинною та онкологічною патологією [15]. Враховуючи те, що цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2-го типу) становить понад 80 % серед усіх випадків даного захворювання і часто супроводжується ураженням серцево-судинної системи, актуальним залишається пошук нових ефективних способів лікування цієї патології.

Одним із факторів патогенезу ураження внутрішніх органів при ЦД 2-го типу є різке підвищення інтенсивності ліпопероксидації – універсального механізму пошкодження клітинних та субклітинних мембран, чому протидіє система антиоксидантного захисту (АОЗ) [7].

Для корекції порушень співвідношення у системі ПОЛ–АОЗ внаслідок посилення процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) ліпідів в організм додатково вводять екзогенні антиоксиданти. За даними експериментальних та клінічних досліджень, саме такими властивостями володіють препарати кверцетину – представника біофлавоноїдів [5, 13, 16, 17].

Метою даного дослідження було встановити вплив препаратів кверцетину на стан пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної активності у міокарді при експериментальному ЦД 2-го типу з ожирінням.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліджені в роботі препарати є вітчизняними препаратами

© І. П. Стечишин, А. А. Лепявко, 2012.

антиоксиданта рослинного походження кверцетину, в яких ця речовина перебуває у водорозчинній (препарат “Корвітин”) та ліпосомальній (препарат “Ліпофлавоу”) формах. Препарати вводили в дозі 10 мг/кг внутрішньочеревно щоденно протягом 2-го тижнів [9, 11], починаючи через 10 тижнів після введення стрептозотоцину (STZ) [8, 9]. Дозу цих лікарських засобів обирали, виходячи з даних літератури [1, 3].

У досліді використовували білих нелінійних щурів-самців масою 200–250 г, яких було поділено на 4 групи: 1-ша – контроль (інтактні); 2-га, 3-тя, 4-та – тварини з ЦД 2-го типу з ожирінням, який відтворювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення STZ (“Sigma”, 30 мг/кг) [10, 18, 20]. Ожиріння моделювали за допомогою висококалорійної дієти [21]. Щурам 3-ї групи вводили водорозчинний препарат кверцетину (“Корвітин”, Борщівський ХФЗ), щурам 4-ї групи – ліпосомальну форму (“Ліпофлавоу”, ЗАТ “Біолік”, Харків). Лікування розпочиналось через 10 тижнів після введення STZ, тривало протягом 14 днів і закінчувалось за день до евтаназії, яку здійснювали під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг), згідно з етичними стандартами та діючими рекомендаціями, відповідно до Закону України № 3447-1 від 21.02.2006 р. “Про захист тварин від жорстокого поводження”. Відтворення ЦД підтверджували через 14 днів після введення стрептозотоцину шляхом визначення концентрації глюкози у крові [9]. Для подальших досліджень відбирали тварин з рівнем глікемії

не нижче 10,8 ммоль/л [6]. Вміст глюкози у сироватці крові визначали з використанням стандартного набору ООО НПП “Філісит діагностика” (Україна). Рівень ПОЛ оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів [4], рівень АОЗ – за активністю ензиму антипероксидної дії (каталази) [12]. Для встановлення балансу між АОЗ і ПОЛ застосовували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), який визначали за формулою [11]:

$$\text{АПІ} = \frac{A_{\text{кат}} \cdot 10}{C_{\text{МДА}}},$$

де $A_{\text{кат}}$ – активність каталази;
 $C_{\text{МДА}}$ – вміст малонового діальдегіду.

Результати дослідження обчислювали методами варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що у тварин із ЦД 2-го типу, порівняно з контрольною групою, спостерігали зростання вмісту глюкози в сироватці крові у 3,33 раза, що свідчило про ефективне моделювання патології.

Як відомо, одним із механізмів пошкоджувальної дії гіперглікемії на тканини є активація ПОЛ [19]. У наших дослідках відбувалось зростання ТБК-активних продуктів у гомогенатах серцевого м’язу на 96,11 % (табл.). Одночасно відмічено компенсаторне збільшення активності каталази на 19,16 %, різке зниження показника АПІ, який був меншим, ніж у контролі, в 1,6 раза, що вказувало на посилення ПОЛ і зрив антиоксидантного захисту (табл.).

Введення щурам із STZ-діабетом препарату “Корвітин” призводило до нормалізації вуглеводного обміну (рівень глюкози в сироватці крові знижувався на 47,06 %) та дозволило стабілізувати інтенсивність процесів ПОЛ у тканині міокарда, зменшивши рівень ТБК-активних продуктів на 42,21 %.

У разі застосування препарату “Ліпофла-вон” вміст глюкози зменшувався на 60,46 %, а рівень ТБК-активних продуктів у серці – на 52,12 %.

Таблиця – Вміст глюкози та показники системи прооксиданти–антиоксиданти при цукровому діабеті 2-го типу і введенні корвітину та ліпофлакону (M±m)

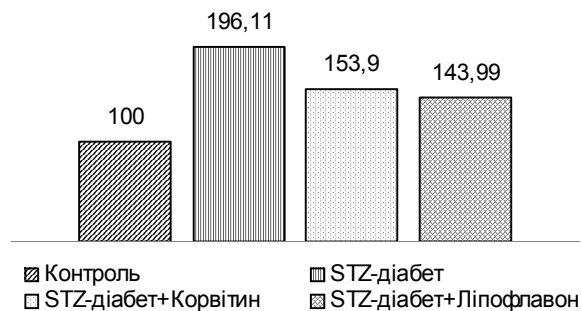
Показник	Контроль	STZ-діабет	STZ-діабет+корвітин	STZ-діабет+ліпофлакон
Глюкоза, ммоль/л	4,90±0,38	16,34±1,40*	8,65±0,62**	6,46±0,59**
ТБК-активні продукти, мкмоль/кг	1,80±0,10	3,53±0,08*	2,04±0,16**	1,69±0,17**
Каталаза, кат/кг	8,40±0,30	10,01±0,27*	8,91±0,16**	8,61±0,18**
АПІ	46,6	28,4	43,7	50,9

Примітка. * – достовірність відносно контролю; ** – відносно STZ-діабету.

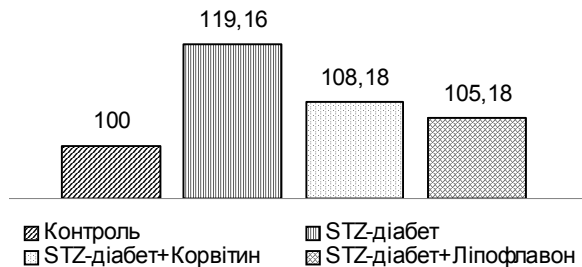
Ми також досліджували активність одного з компонентів ферментативної антиоксидантної системи – каталази, яка зросла в щурів із ЦД на 19,16 % відносно контролю. При засто-суванні досліджуваних препаратів цей показ-ник зменшувався: під впливом корвітину – на 10,98 %, ліпофлакону – на 13,98 % (табл.).

Дослідивши АПІ, відмітили порушення рів-новаги в системі АОЗ–ПОЛ, що є характерним показником окиснювального стресу при цукровому діабеті [2]. У групі ЦД 2-го типу+кор-вітин спостерігали зростання показника на 54,90 %, в групі ЦД 2-го типу+ліпофлакон – на 79,20 %, причому в обох випадках відбувалась нормалізація рівня АПІ (табл.).

Рівень ТБК-активних продуктів при діабеті та при його корекції



Рівень каталази при STZ-діабеті та при його корекції



Примітка. На рисунках величини подано у відсот-ках (показник у контролі взято за 100 %).

ВИСНОВКИ. 1. При експериментальному цукровому діабеті 2-го типу з ожирінням у сироватці крові зростає рівень глюкози, в серцевому м’язі збільшуються кількість ТБК-активних продуктів та активність каталази з

одночасним зменшенням антиоксидантно-прооксидантного індексу.

2. Водорозчинна та ліпосомальна форми кверцетину, більшою мірою ліпофлавонон, ніж

корвітин, сприяють зниженню в крові рівня глюкози, відновленню рівноваги у системі прооксиданти–антиоксиданти в міокарді тварин із діабетом 2-го типу з ожирінням.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Активність 2',5'-олігоаденілат-синтетази при експериментальній моделі геморагічного інсульту та за умов застосування різних форм кверцетину / Є. О. Торгалюк, Я. Б. Раєцька, Л. І. Остапченко [та ін.] // *Фізика живого*. – 2008. – **16**, № 2. – С. 134–136.
- Активність процесів перекисного окислення ліпідів та окисної модифікації протеїнів у щурів різного віку за умов дії переривчастої гіпобаричної гіпоксії / О. К. Кульчицький, Р. І. Потапенко, С. М. Навикова, М. К. Бурчинська // *Пробл. старения и долголетия*. – 2011. – **20**, № 3. – С. 291–301.
- Алієв Л. Л. Механізми розвитку реперфузійного синдрому в умовах впливу іонізуючого випромінювання та їх корекція : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Л. Л. Алієв. – Донецьк, 2008. – 20 с.
- Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // *Лаб. дело*. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
- Боріков О. Ю. Вплив кверцетину на розвиток синдрому інсулінорезистентності у самців щурів за умов високожирової дієти / О. Ю. Боріков, Н. І. Горбенко // *Проблеми ендокринної патології*. – 2009. – № 4. – С. 64–70.
- Відтворення експериментальної стрептозотозин-індукованої моделі цукрового діабету 2 типу у щурів / Т. І. Галенова, В. В. Конопельнюк, О. М. Савчук [та ін.] // *Фізика живого*. – 2010. – **18**, № 3. – С. 50–54.
- Гребеник Л. І. Курс лекцій з біохімії. Розділ “Загальні закономірності метаболізму. Молекулярні основи біоенергетики” / уклад. Л. І. Гребеник, І. Ю. Висоцький. – Суми : Сумський державний університет, 2011. – С. 56–70.
- Джалілова Е. А. Ультраструктурна характеристика капілярної ланки лівих відділів серця щурів на пізніх етапах перебігу стрептозотозинового діабету / Е. А. Джалілова, Ю. С. Головацький, Є. В. Пальтов // *Експерим. та клін. фізіол. і біохім.* – 2010. – № 2. – С. 45–50.
- Зупанець І. А. Дослідження гострої токсичності та середньооефективних доз кверцетину при парентеральному введенні в умовах розвитку ниркової недостатності у щурів / І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, Д. С. Харченко // *Фармакол. та лікар. токсикол.* – 2009. – № 1 (8). – С. 28–32.
- Кіхтяк О. П. Зміни рівнів лептину, інсуліну, С-пептиду та індексів НОМА у щурів-самців лінії Wistar із стрептозотозиноним діабетом на тлі висококалорійної дієти під впливом метформіну, піоглітазону та глімепіриду / О. П. Кіхтяк, О. П. Нецерет // *Експерим. та клін. фізіол. і біохім.* – 2011. – № 1. – С. 16–23.
- Левицький А. П. Гепатопротекторні властивості кверцетину при експериментальному токсичному гепатиті / А. П. Левицький, С. О. Дем'яненко, Ю. В. Цісельський // *Експерим. та клін. фізіол. і біохім.* – 2011. – № 1. – С. 7–11.
- Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // *Лаб. дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
- Мохорт М. А. Фармакодинаміка кверцетину та його лікарських форм / М. А. Мохорт, І. В. Данова, С. О. Мисливець // *Фармакол. та лікар. токсикол.* – 2009. – № 6 (13). – С. 3–7.
- Смірнов О. Флавоноїди рутин і кверцетин: біосинтез, будова, функції / О. Смірнов, О. Косик // *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. – 2011. – Вип. 56. – С. 3–11.
- Стан мікроструктурної організації м'яких тканин пародонта у білих щурів у нормі та їх зміна на різних етапах перебігу експериментального стрептозотозинового цукрового діабету [Електронний ресурс] / Є. В. Пальтов, Ю. Я. Кривко, С. А. Томашова [та ін.] // *Вісник СумДУ*. – 2006. – № 2 (86). – Режим доступу до журн. : <http://visnyk.sumdu.edu.ua/ua/arhiv/2006.html>
- Торгалюк Є. Вплив різних форм кверцетину на пероксидне окиснення ліпідів при експериментальній цереброваскулярній патології (геморагічному інсульті) / Є. Торгалюк, Л. Остапченко // *Вісник Київського національного універ. ім. Т. Шевченка. Серія “Біологія”*. – 2011. – **57**. – С. 51–52.
- Чорноіван Н. Г. Вплив корвітину на шлунковий кровотік та утилізацію кисню шлунком / Н. Г. Чорноіван, Т. А. Бухтіярова, А. С. Шаламай // *Фармакол. та лікар. токсикол.* – 2011. – № 3 (22). – С. 64–66.
- Effect of Aspirin on the Expression of Hepatocyte NF- κ B and Serum TNF- α in Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetic Rats / Xiaodong Sun, Fang Han, Junling Yi [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2011. – № 26. – P. 765–770.
- Indu G. Poornima Diabetic Cardiomyopathy: The

Search for a Unifying Hypothesis [Електронний ресурс] / Indu G. Poornima, Pratik Parikh, Richard P. Shannon // Circulation research. – 2006. – P. 595-605. – Режим доступу: <http://circres.ahajournals.org/content/98/5/596>

20. 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 PhD, Wan Shen [et al.] // Asia. Pac. J. Clin. Nutr. – 2007. – **16** (Suppl 1). – P. 412–417.

21. Vitamin E regulates adipocytokine expression in a rat model of dietary-induced obesity / Xiu-Hua Shen, Qing-Ya Tang, Juan Huang [et al.] // Experimental Biology and Medicine. – 2010. – **235**. – P. 47–51.

И. П. Стечишин, А. А. Лепявко

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ КВЕРЦЕТИНА НА ПЕРОКСИДНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В МИОКАРДЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Резюме

В эксперименте на белых нелинейных крысах изучено влияние препаратов кверцетина – водорастворимого корвитина и его липосомальной формы липофлавона (ежедневное внутрибрюшное введение по 10 мг/кг в течение 14 дней) – на показатели системы прооксиданты–антиоксиданты в миокарде при экспериментальном сахарном диабете 2-го типа с ожирением (высококалорийная диета, однократное внутрибрюшное введение стрептозотоцина, 30 мг/кг массы тела). Установлено, что препараты кверцетина, в большей степени липофлавон, способствуют снижению уровня глюкозы крови, восстановлению соотношения прооксиданты/антиоксиданты в миокарде при сахарном диабете 2-го типа с ожирением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2-го типа, кверцетин, корвитин, липофлавон, миокард.

I. P. Stechyshyn, A. A. Lepyavko

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPII STATE MEDICAL UNIVERSITY

INFLUENCE OF QUERCETIN PREPARATIONS ON LIPID PEROXIDATION IN MYOCARDIUM IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS TYPE 2

Summary

In experiments on non-linear male albino rats the influence of quercetin preparations – water-soluble corvitin and liposomal form lipoflavon (10 mg/kg, every day intraperitoneal injections, during 14 days) on lipid peroxidation and antioxidant activity in myocardium in experimental diabetes mellitus type 2 was investigated. It was proved that water soluble, more liposomal form of quercetin (10 mg/kg, during 2 weeks) causes the decrease of glucose level in blood, attenuates imbalance in lipid peroxidation-antioxidant activity in myocardium in diabetes mellitus type 2 with obesity.

KEY WORDS: diabetes mellitus type 2, quercetin, corvitin, lipoflavon, myocardium.

Отримано 26.09.12

Адреса для листування: І. П. Стечишин, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.