

ЗМІНА ПОКАЗНИКІВ ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧУВАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ У ТВАРИН, УРАЖЕНИХ АЦЕТАМІНОФЕНОМ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Вступ. Ацетамінофен – це ефективний і безпечний для екстреного застосування лікарський препарат, але і до його використання є протипоказання. Цукровий діабет є захворюванням ендокринної природи, яке спричиняє абсолютна або відносна нестача гормону підшлункової залози – інсуліну.

Мета дослідження – вивчити зміну показників енергозабезпечувального окиснення у тварин, уражених ацетамінофеном на тлі цукрового діабету 2 типу, в часовій динаміці.

Методи дослідження. Було проведено 2 серії експериментів. У першій токсичне ураження ацетамінофеном викликали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення тваринам суспензії ацетамінофену в дозі 1250 мг/кг маси тіла (1/2 LD₅₀), у другій – суспензії ацетамінофену у 2 % розчині крохмалю в дозі 55 мг/кг. Негенетичну форму експериментального цукрового діабету 2 типу моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення розчину стрептозотоцину з розрахунку 65 мг/кг, який розводили цитратним буфером (рН 4,5), з попереднім інтраперитонеальним введенням нікотинаміду в дозі 230 мг/кг. Для контрольної групи використовували щурів з тією ж масою тіла, яким вводили аналогічний об'єм розчинника (цитратний буфер із рН 4,5).

Результати й обговорення. Під впливом ацетамінофену на тлі цукрового діабету 2 типу в організмі піддослідних тварин знижувалась активність цитохромоксидази та сукцинатдегідрогенази в гомогенаті печінки щурів упродовж всього експерименту.

Висновок. Токсичне ураження ацетамінофеном на тлі цукрового діабету 2 типу супроводжується суттєвими порушеннями енергозабезпечувального окиснення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ацетамінофен; цитохромоксидаза; сукцинатдегідрогеназа; цукровий діабет.

ВСТУП. Ацетамінофен (АЦ) – це ефективний і безпечний для екстреного застосування лікарський препарат, але і до його використання є протипоказання. Він може мати також побічні ефекти, одні з них не значні, інші ж можуть серйозно вплинути на загальний стан здоров'я [1, 2].

Цукровий діабет (ЦД) є захворюванням ендокринної природи, яке спричиняє абсолютна або відносна нестача гормону підшлункової залози – інсуліну. В результаті дефіциту інсуліну порушується метаболізм глюкози, і, замість того, щоб засвоюватися клітинами організму, вона починає накопичуватися в крові. Цей прогресуючий процес призводить до пошкодження всіх систем організму і порушення їх функції. Цукровий діабет дуже поширений, особливо в розвинених країнах, його виявляють у кожній п'ятій людині середнього віку [3–5].

Зважаючи на наведені вище факти, метою дослідження було вивчити активність енергоза-

безпечувального окиснення в щурів з токсичним ураженням ацетамінофеном на тлі ЦД 2 типу.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на білих статевозрілих щурах масою (200±20) г, яких утримували на стандартному раціоні віварію з вільним доступом до води.

Було проведено 2 серії експериментів. У першій токсичне ураження ацетамінофеном викликали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення тваринам суспензії ацетамінофену у 2 % розчині крохмалю в дозі 1250 мг/кг маси тіла (1/2 LD₅₀), у другій – суспензії ацетамінофену у 2 % розчині крохмалю в дозі 55 мг/кг, що відповідає вищій терапевтичній дозі, протягом 7 діб. Негенетичну форму експериментального цукрового діабету 2 типу моделювали за методикою S. Islam, H. Choi [6, 7] шляхом одноразового внутрішньочеревного введення розчину стрептозотоцину ("Sigma", США) з розрахунку 65 мг/кг, який розводили цитратним буфером

© О. Б. Фурка, 2017.

(рН 4,5), з попереднім (за 15 хв) інтраперитонеальним уведенням нікотинаміду в дозі 230 мг/кг. Для контрольної групи використовували щурів з тією ж масою тіла, яким вводили аналогічний об'єм розчинника (цитратний буфер із рН 4,5).

У першій серії експерименту піддослідних щурів поділили на 4 групи: 1-ша – інтактні (контроль); 2-га – уражені ацетамінофеном одноразово; 3-тя – тварини, яким вводили стрептозотозин; 4-та – уражені ацетамінофеном одноразово після введення стрептозотозину. В другій серії експерименту піддослідних щурів також поділили на 4 групи: 1-ша – інтактні (контроль); 2-га – уражені ацетамінофеном протягом 7 діб; 3-тя – тварини, яким вводили стрептозотозин; 4-та – уражені ацетамінофеном упродовж 7 діб після введення стрептозотозину.

Тварин виводили з експерименту на 1-шу, 3-тю, 5-ту та 7-му доби з моменту припинення ураження шляхом евтаназії за умов тіопенталового наркозу. Всі досліді на щурах проводили відповідно до Науково-практичних рекомендацій

з утримання лабораторних тварин та роботи з ними [8].

Активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) визначали згідно з методикою [9], активність цитохромоксидази (ЦХО) – відповідно до методики [10]. Кількісні показники обробляли статистично. Результати досліджень піддавали статистичному аналізу [11] за допомогою статистичної програми STATISTICA з використанням параметричного критерію Стьюдента і непараметричного критерію Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Під впливом ацетамінофену на тлі ЦД 2 типу в організмі піддослідних тварин знижувалась активність цитохромоксидази та сукцинатдегідрогенази в гомогенаті печінки щурів упродовж всього експерименту.

Активність сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази знижувалась у всіх досліджуваних групах тварин (рис. 1–4).

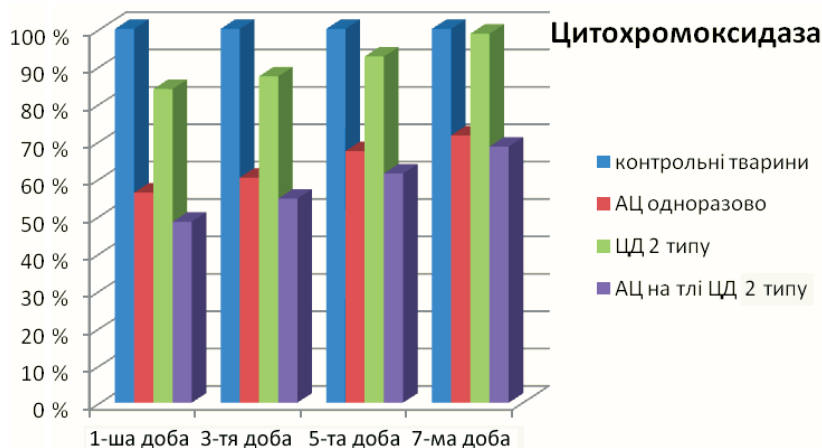


Рис. 1. Активність цитохромоксидази в печінці щурів із гострим токсичним ураженням ацетамінофеном на тлі цукрового діабету 2 типу.

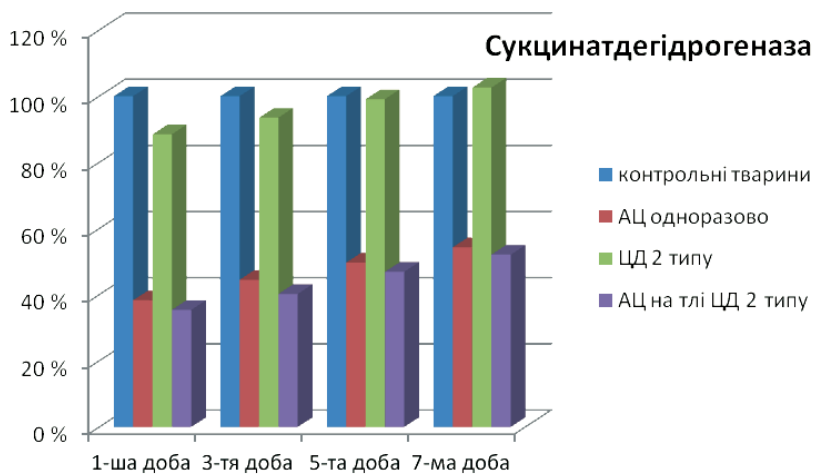


Рис. 2. Активність сукцинатдегідрогенази в печінці щурів із гострим токсичним ураженням ацетамінофеном на тлі цукрового діабету 2 типу.

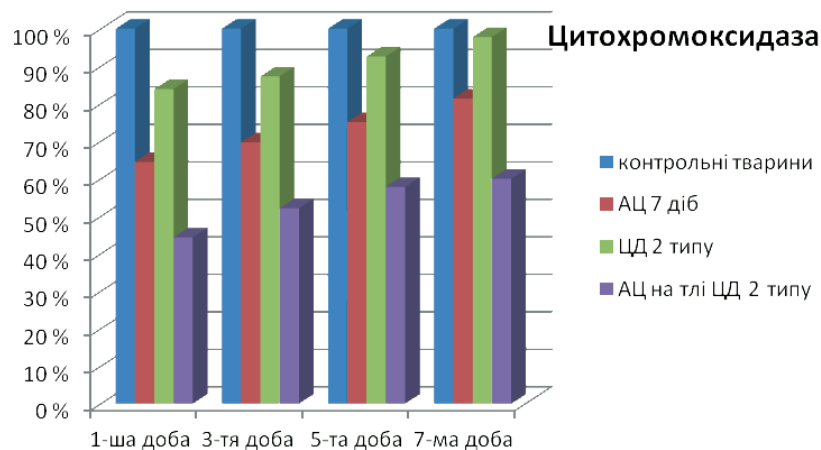


Рис. 3. Активність цитохромоксидази в печінці щурів, яким вводили ацетамінофен у вищій терапевтичній дозі впродовж 7 діб на тлі цукрового діабету 2 типу.

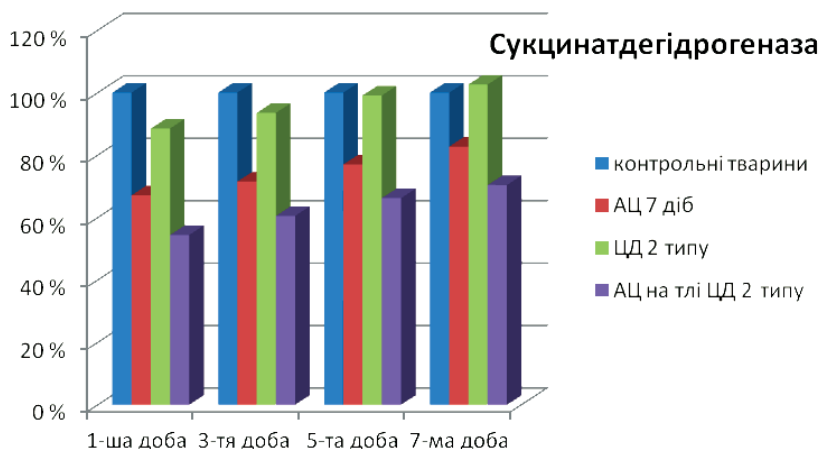


Рис. 4. Активність сукцинатдегідрогенази в печінці щурів, яким вводили ацетамінофен у вищій тепапелтичній дозі впродовж 7 діб на тлі цукрового діабету 2 типу.

Як свідчать отримані результати (табл. 1), на 1-шу добу експерименту активність ЦХО в піддослідних тварин 2-ї групи, яким вводили ацетамінофен, одноразово знизилась на 43,8 % відносно контрольних щурів. У 3-й групі тварин із ЦД 2 типу даний показник зменшився на 16,1 %. Максимальне зниження відмічено в щурів 4-ї групи, яким вводили ацетамінофен на

Таблиця 1 – Динаміка активності цитохромоксидази та сукцинатдегідрогенази в гомогенаті печінки щурів за умов гострого токсичного ураження ацетамінофеном на тлі цукрового діабету 2 типу (M±m)

Група тварин	Час після введення ацетамінофену, доба	Час після введення ацетамінофену, доба			
		1-ша	3-тя	5-та	7-ма
Контроль (n=10)	ЦХО, ммоль/хв·кг	8,56±0,25			
	СДГ, нмоль/мг білка·хв	9,13±0,18			
Ацетамінофен одноразово (n=10)	ЦХО, ммоль/хв·кг	4,18±0,27 p<0,001	5,15±0,30 p<0,001	5,76±0,34 p<0,001	6,12±0,35 p<0,001
	СДГ, нмоль/мг білка·хв	3,49±0,45 p<0,001	4,06±0,57 p<0,001	4,54±0,54 p<0,001	4,96±0,52 p<0,01
ЦД 2 типу (n=10)	ЦХО, ммоль/хв·кг	7,18±0,56 p<0,05	7,47±0,44 p<0,05	7,93±0,47 p>0,05	8,37±0,48 p>0,05
	СДГ, нмоль/мг білка·хв	8,08±0,78 p>0,05	8,54±0,83 p>0,05	9,05±0,86 p>0,05	9,37±0,87 p>0,05
Ацетамінофен на тлі ЦД 2 типу (n=10)	ЦХО, ммоль/хв·кг	4,14±0,41 p<0,001	4,67±0,22 p<0,001	5,25±0,28 p<0,001	5,86±0,30 p<0,001
	СДГ, нмоль/мг білка·хв	3,23±0,24 p<0,001	3,67±0,60 p<0,001	4,28±0,60 p<0,001	4,75±0,55 p<0,001

тлі цукрового діабету, – на 51,6 %. На 3-тю і 5-ту доби експерименту активність цитохромоксидази зазнавала аналогічних змін. На 7-му добу експерименту в тварин 2-ї та 3-ї груп даний показник наблизився до показника щурів контрольної групи, тоді як у піддослідних тварин 4-ї групи активність ЦХО зменшилась на 31,5 %.

Активність сукцинатдегідрогенази зазнавала аналогічних змін (табл. 1). На 1-шу добу експерименту в 2-й досліджуваній групі вона знизилась на 61,7 %, тоді як у 3-й – на 11,5 %. У тварин, уражених ацетамінофеном на тлі цукрового діабету (4-та група), відзначено найбільше значення активності СДГ – на 64,6 %. На 3-тю і 5-ту доби експерименту вона зазнавала аналогічних змін у всіх досліджуваних групах. На 7-му добу

у тварин 2-ї групи даний показник знизився на 45,7 %, тоді як у щурів із ЦД (3-тя група) активність сукцинатдегідрогенази зросла на 2,6 % відносно тварин контрольної групи. У щурів 4-ї групи вона зменшилась на 47,9 %.

У печінці тварин, яким вводили ацетамінофен у терапевтичній дозі впродовж 7 діб, відзначено зниження активності цитохромоксидази та сукцинатдегідрогенази порівняно зі щурами контрольної групи (рис. 3–4).

На 1-шу добу експерименту активність ЦХО (табл. 2) знизилась у 2-й і 4-й групах на 35,5 та 55,7 %. Водночас активність СДГ у тих же групах зазнала зменшення на 32,9 та 45,6 %. На 3-тю, 5-ту і 7-му доби експерименту дані показники (табл. 2) наблизилися до норми відносно контрольної групи тварин.

Таблиця 2 – Динаміка активності цитохромоксидази та сукцинатдегідрогенази в гомогенаті печінки щурів за дії ацетамінофену при його введенні в дозі 55 мг/кг протягом 7 діб на тлі цукрового діабету 2 типу ($M \pm m$, $n=10$)

Група тварин		Час після введення ацетамінофену, доба			
		1-ша	3-тя	5-та	7-ма
Контроль (n=10)	ЦХО, ммоль/хв·кг	8,56±0,25			
	СДГ, нмоль/мг білка·хв	9,13±0,18			
Ацетамінофен 7 діб (n=10)	ЦХО, ммоль/хв·кг	5,52±0,24 p<0,001	5,96±0,28 p<0,001	6,43±0,32 p<0,001	6,97±0,36 p<0,001
	СДГ, нмоль/мг білка·хв	6,12±0,68 p<0,001	6,53±0,81 p<0,001	7,03±0,82 p<0,001	7,55±0,78 p<0,001
ЦД 2 типу (n=10)	ЦХО, ммоль/хв·кг	7,18±0,56 p<0,05	7,47±0,44 p<0,05	7,93±0,47 p<0,05	8,37±0,48 p<0,05
	СДГ, нмоль/мг білка·хв	8,08±0,78 p<0,05	8,54±0,83 p>0,05	9,05±0,86 p>0,05	9,37±0,87 p>0,05
Ацетамінофен на тлі ЦД 2 типу (n=10)	ЦХО, ммоль/хв·кг	3,79±0,45 p<0,001	4,46±0,20 p<0,001	4,95±0,21 p<0,001	5,13±0,22 p<0,001
	СДГ, нмоль/мг білка·хв	4,96±0,36 p<0,001	5,52±0,70 p<0,001	6,04±0,87 p<0,001	6,43±0,84 p<0,001

ВИСНОВОК. Токсичне ураження ацетамінофеном на тлі ЦД 2 типу супроводжується суттє-

вими порушеннями енергозабезпечувального окиснення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О. Я. Клінічна фармакологія / О. Я. Бабак, О. М. Біловол, І. С. Чекман. – 2-ге вид., переробл. та доповн. – К. : Медицина, 2010. – 776 с.
2. Бочков Н. П. Справочник врача общей практики : в 2 т. / Н. П. Бочков, А. И. Воробьев, В. А. Насонова ; под ред. Н. Р. Палеєва. – М. : Изд-во ЭКСМО-Пресс, 2002. – Т. 2. – 992 с.
3. Балаболкин М. І. Інсулінотерапія цукрового діабету / М. І. Балаболкин // Для тих, хто лікує. – 2003. – № 8. – С. 5.
4. Ендокринологія / за ред. П. М. Боднара. – К. : Здоров'я, 2002. – 512 с.

5. Медвідь В. І. Цукровий діабет у вагітних: особливості проблеми в Україні / В. І. Медвідь // Ендокринологія. – 2003. – № 1. – С. 4–9.
6. Islam S. Nongenetic model of type 2 diabetes: a comparative study / S. Islam, H. Choi // Pharmacology. – 2007. – № 79. – P. 243–249.
7. Islam S. Experimental rodent models of type 2 diabetes: a review / S. Islam, D. T. Loots // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. – 2009. – № 31 (4). – P. 249–261.
8. Кожем'якін Ю. М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.

9. Ещенко Н. Д. Методы биохимических исследований / Н. Д. Ещенко, Т. Г. Вольский. – Л. : Изд-во Ленинград. ун-та, 1982. – С. 210–212.

10. Кривченкова Р. С. Метод определения активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий / Р. С. Кривченкова // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 47–49.

11. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабиц. – К. : Морион, 2000. – 320 с.

8. Kozhemiakin, Yu.M., Khromov, O.S. & Filonenko, M.A. (2002). *Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy [Scientific and practical recommendations on holding laboratory animals and work with them]*. Kyiv: Avitsena [in Ukrainian].

REFERENCES

1. Babak, O.Ya., Bilovol, O.M., & Chekman, I.S. (2010). *Klinichna farmakolohiia [Clinical Pharmacology]*. Kyiv: Medytsyna [in Ukrainian].

2. Bochkov, N.P. Nasonova, V.A. & Paleev, N.R. (Ed.). (2002). *Spravochnik vracha obshchey praktiki [Doctor's guide on general practice]*. Moscow: Izd-vo EKSMO-Pres [in Russian].

3. Balabolkin, M.I. (2003). Insulino terapiia tsukrovoho diabetu [Insulin therapy of diabetes mellitus]. *Dlia tykh, khto likuie – For those who treat*, (8), 5 [in Ukrainian].

4. Bodnar, P.M. (2002). *Endokrynolohiia [Endocrinology]*. Kyiv: Zdorovia [in Ukrainian].

5. Medvid, B.I. (2003). Tsukrovyi diabet u vahitnykh: osoblyvosti problemy v Ukraini [Diabetes mellitus in pregnant women: peculiarities of a problem in Ukraine]. *Endokrynolohiia – Endocrinology*, (1), 4-9.

6. Islam, S., & Choi, H. (2007). Nongenetic model of type 2 diabetes: a comparative study. *Pharmacology*, (79), 243-249.

7. Islam, S., & Loots, D.T. (2009). Experimental rodent models of type 2 diabetes: a review. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.*, 31 (4), 249-261.

9. Yeshchenko, N.D., & Volskiy, T.G. (1982). *Metody biokhimicheskikh issledovaniy [Methods of biochemical studies]*. Leningrad: Iz-vo Leningrad. un-ta [in Russian].

10. Kryvchenkova, R.S. & Orekhovich, V.N. (Ed.) (1977). *Metod opredeleniya aktivnosti tsitokhromoksidazy v suspensii mitokhondriy [Method of determination of cytochrome oxidase activity in suspension of mitochondria]*. *Sovremennyye metody v biokhimii – Modern methods in biochemistry*. Moscow: Meditsina [in Russian].

11. Lapach, S.N., Chubenko, A.V. & Babich, P.N. (2000). *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniyem Excel [Statistical methods in medical and biological studies using Excel]*. Kyiv: Morion [in Russian].

О. Б. Фурка

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ІЗМЕНЕНІЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНЕРГООБЕСПЕЧИВАЮЩЕГО ОКИСЛЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ, ПОРАЖЕННЫХ АЦЕТАМИНОФЕНОМ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Резюме

Вступление. Ацетаминофен – это эффективный и безопасный для экстренного применения лекарственный препарат, но и к его использованию есть противопоказания. Сахарный диабет является заболеванием эндокринной природы, которое вызывает абсолютный или относительный недостаток гормона поджелудочной железы – инсулина.

Цель исследования – изучить изменение показателей энергообеспечивающего окисления у животных, пораженных ацетаминофеном на фоне сахарного диабета 2 типа, во временной динамике.

Методы исследования. Было проведено 2 серии экспериментов. В первой токсическое поражение ацетаминофеном вызывали путем однократного внутривентрикулярного введения животным суспензии ацетаминофена в дозе 1250 мг/кг массы тела (1/2 LD₅₀), во второй – суспензии ацетаминофена в 2 % растворе крахмала в дозе 55 мг/кг. Негенетическую форму экспериментального сахарного диабета 2 типа моделировали путем однократного внутривентрикулярного введения раствора стрептозоцина из расчета 65 мг/кг, который разводили цитратным буфером (рН 4,5), с предварительным интраперитонеальным введением никотинамида в дозе 230 мг/кг. Для контрольной группы использовали крыс с той же массой тела, которым вводили аналогичный объем растворителя (цитратный буфер с рН 4,5).

Результаты и обсуждение. Под влиянием ацетаминофена на фоне сахарного диабета 2 типа в организме подопытных животных снижалась активность цитохромоксидазы и сукцинатдегидрогеназы в гомогенате печени крыс в течение всего эксперимента.

Вывод. Токсическое поражение ацетаминофеном на фоне сахарного диабета 2 типа сопровождается существенными нарушениями энергообеспечивающего окисления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ацетаминофен; цитохромоксидаза; сукцинатдегидрогеназа; сахарный диабет.

O. B. Furka

I. HORBACHEVSKY TERNOPII STATE MEDICAL UNIVERSITY

CHANGE OF ENERGY SUPPLY OXIDATION INDICES CHANGES IN RATS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ACETAMINOPHEN TOXIC LESIONS

Summary

Introduction. Acetaminophen is an effective and safe drug for emergency usage, but there are contraindications for its usage. Diabetes mellitus is an endocrine disease, which caused by the absolute or relative deficiency of pancreas hormone (insulin).

The aim of the study – to learn the change of energy supply oxidation indices in animals with type 2 diabetes mellitus and acetaminophen toxic lesions in time dynamics.

Research Methods. We conducted two series of experiments. In the first series toxic lesion was caused by a single intragastric administration of acetaminophen suspension in 2 % starch solution to animals in a dose of 1250 mg/kg (1/2 LD₅₀). In the second series the suspension of acetaminophen in 2 % starch solution in a dose of 55 mg/kg was given. Non-genetic form of experimental type 2 diabetes mellitus was modeled by a single intraperitoneal administration of streptozotocin solution in doses 65 mg/kg, which was diluted by citrate buffer (pH 4.5) with the previous intraperitoneal nicotinamide administration in doses of 230 mg/kg. Rats, which were given the same amount of solvent (citrate buffer pH 4.5), were used as the control group.

Results and Discussion. Cytochrome oxidase and succinate dehydrogenase activity decreased in rat liver homogenate under the influence of acetaminophen with type 2 diabetes mellitus throughout the experiment.

Conclusions. Acetaminophen administration to rats with type 2 diabetes mellitus causes significant violations of energy supply oxidation.

KEY WORDS: acetaminophen; cytochrome oxidase; succinate dehydrogenase; diabetes mellitus.

Отримано 06.07.17

Адреса для листування: О. Б. Фурка, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: furkaob@tdmu.edu.ua.