

лического синдрома. Установлено, что хроническое введение экспериментальным животным с гипергликемией и инсулинорезистентностью диакамфа способствует снижению у них выраженности оксидативного стресса.

**T.V.Sokolyuk, N.I.Gorbenko, S.I.Merzlikin, D.G.Podgayniy. Research of the influence of diacamph to oxidative stress in conditions of experimental diabetes mellitus and metabolic syndrome. Kharkiv, Ukraine.**

**Key words:** diabetes mellitus, metabolic syndrome, oxidative stress, diacamph metformine.

The results of the study of antioxidant properties of diacamph on rabbits in the conditions of ditizone diabetes mellitus and on rats in conditions of metabolic syndrome which induct by fructose are represented. It is set that chronic introduction of diacamph to the experimental animals with hyperglycemia and insulinorresistance results in the decrease at them of expression of oxidative stress.

Надійшла до редакції 08.02.2009 р.

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2009  
УДК 616.379 – 008.64: 615.252.349

## Вплив похідного сукцинанілової кислоти на глюкозний гомеостаз та оксидантний статус щурів із цукровим діабетом 2 типу

О.М.Кириченко

Національний фармацевтичний університет  
Харків, Україна

Досліджено вплив фенілетиламіду сукцинанілової кислоти (ФС) на глюкозний гомеостаз та оксидантний статус щурів із неонатально-індукованим стрептозотоциновим діабетом. Встановлено, що застосування ФС протягом трьох місяців поліпшує толерантність до вуглеводів, знижує виразність базальної гіперглікемії та оксидативного стресу. Виявлені антигіперглікемічні та антиоксидантні властивості ФС обґрунтовують доцільність його подальшого дослідження як перспективного засобу для лікування цукрового діабету 2 типу.

**Ключові слова:** фенілетиламід сукцинанілової кислоти, антиоксидантна активність, антигіперглікемічні властивості, цукровий діабет 2 типу.

### ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) визнано глобальною медико-соціальною проблемою XXI століття

на підставі епідемічного характеру розповсюдження цього захворювання, яке займає 7 місце серед головних причин смертності населення в більшості країн світу [9].

За останні 10 років кількість хворих на ЦД в Україні зросла більш ніж у 1,5 рази і становить близько 1 млн осіб, серед яких 90% складають хворі на ЦД 2 типу. Вищезазначене захворювання являє собою кінцеву стадію гетерогенних метаболічних порушень, обумовлених розвитком інсулінорезистентності та погіршенням функції панкреатичних  $\beta$ -клітин [6].

Нещодавно сформульовано гіпотезу, за якою оксидативний стрес виступає патогенетичним механізмом, що поєднує інсулінорезистентність із дисфункцією панкреатичних  $\beta$ -клітин та ендотелію, що створює передумови для застосування антиоксидантів з метою профілактики та лікування ЦД і його судинних ускладнень.

Окрім того, існують повідомлення про можливість компенсації порушень в окисленні глюкози, які призводять до зниження секреторної реакції панкреатичних  $\beta$ -клітин у хворих на ЦД

2 типу, за допомогою ефірів янтарної кислоти [4], що свідчить про перспективність подальшого пошуку низькотоксичних сполук з антидіабетичними властивостями серед похідних янтарної кислоти.

Раніше було показано, що фенілетиламід сукцинанілової кислоти (ФС) проявляє виразні антиоксидантні властивості [3] та стимулює секреторну реакцію ізольованих панкреатичних острівців [5].

Метою роботи було дослідження впливу ФС на глюкозний гомеостаз та оксидантний статус щурів із ЦД 2 типу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Антидіабетичні властивості ФС вивчали на моделі неонатально-індукованого стрептозотоцинового діабету, яку відтворювали внутрішньочеревним введенням цитостатика (SIGMA Chemical, США) новонародженим щурят лінії Вістар у дозі 100 мг/кг ваги тіла. Контрольна група отримувала аналогічний об'єм цитратного буфера (рН=4,5).

Модель неонатально-індукованого стрептозотоцинового діабету характеризується чіткою стадійністю патологічного процесу. Одразу після введення діабетогенної дози цитостатика у новонароджених щурят виникає гострий дефіцит інсуліну. Проте в кінці першого постнатального тижня спостерігається нормалізація базальної глікемії та інсулінемії завдяки спонтанній регенерації панкреатичних  $\beta$ -клітин та накопиченню запасів інсуліну. Але через 6 тижнів у них визначають помірну базальну гіперглікемію, знижену толерантність до глюкози та ослаблену секреторну реакцію на глюкозу. Виявлені порушення функціональної активності  $\beta$ -клітин подібні до змін в інсулінпродукуючому апараті у хворих на ЦД 2 типу у людини [8].

Через 6 тижнів після ін'єкції стрептозотоцину щури з експериментальним ЦД 2 типу були розподілені на три групи: першій групі вводили перорально за допомогою зонду субстанцію ФС в дозі 25 мг/кг протягом трьох місяців; друга група отримувала препарат порівняння — сульфаніламідний гіпоглікемічний засіб мінідіаб (гліпізид) у дозі 5 мг/кг; третя група за аналогічною схемою отримувала плацебо.

Характеристику глюкозного гомеостазу в експериментальних тварин проводили за рівнем базальної глікемії, інсулінемії та толерантності до вуглеводів, яку оцінювали за допомо-

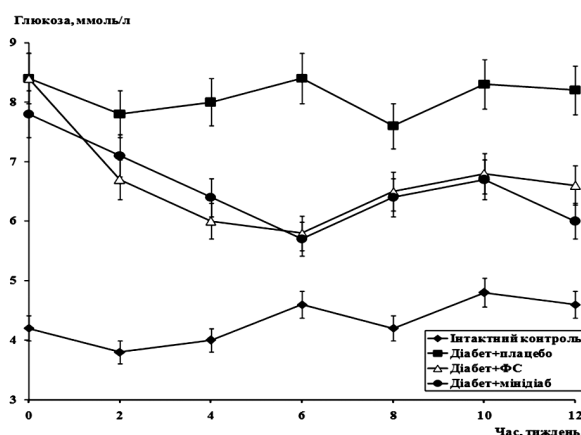


Рис. 1. Динаміка базальної глікемії у щурів із неонатально-індукованим стрептозотоциновим діабетом, які отримували ФС або мінідіаб протягом трьох місяців ( $X \pm Sx$ ).

гою внутрішньочеревного тесту навантаження глюкозою (3 г/кг). Вміст глюкози крові визначали глюкозооксидазним методом з використанням ферментативного аналізатора «Ексан — Г» (Литва). Площину під глікемічними кривими (ППКг) обчислювали за допомогою комп'ютерної програми «Mathlab». Інсулінемію оцінювали радіоімунологічним методом «подвійних антитіл» з використанням наборів «рио-ИНС-ПГ- $^{125}I$ » (Білорусь). Оцінку оксидативного статусу експериментальних тварин проводили на моделях перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), індукованих НАДФН (ферментативне ПОЛ) та аскорбатом (неферментативне ПОЛ) [1]. Дослідження проводилися

ТАБЛИЦЯ 1

### Вплив трьохмісячного застосування ФС та мінідіабу на показники глюкозного гомеостазу у щурів із неонатальним стрептозотоциновим діабетом, n=5 ( $X \pm Sx$ )

Група тварин	Базальна глікемія, ммоль/мл	Базальна інсулінемія, пмоль/л	ППКг, ммоль/л/хв
Інтактний контроль	4,60 $\pm$ 0,20	92,1 $\pm$ 8,2	763,5 $\pm$ 12,2
Діабет + плацебо	8,20 $\pm$ 0,50 $P_1 < 0,001$	80,5 $\pm$ 10,7 $P_1 > 0,05$	1302,0 $\pm$ 36,8 $P_1 < 0,001$
Діабет + ФС	6,60 $\pm$ 0,25 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,05$	143,0 $\pm$ 17,4 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,05$	1072,2 $\pm$ 23,4 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$
Діабет + мінідіаб	6,00 $\pm$ 0,10 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	140,0 $\pm$ 23,9 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	1027,8 $\pm$ 29,4 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$

Примітки:  $P_1$  — вірогідність змін порівняно з групою «інтактний контроль»;  $P_2$  — вірогідність змін порівняно з групою «діабет + плацебо»;  $P_3$  — вірогідність змін порівняно з групою «діабет + мінідіаб».

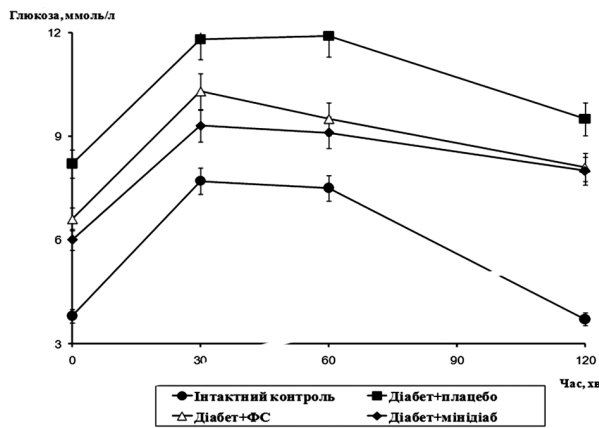


Рис. 2. Динаміка глікемії під час внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (3 г/кг) у щурів із неонатально-індукованим стрептозотоциновим діабетом, які отримували ФС або мінідіаб протягом трьох місяців, n=5 (X±Sx). Примітки: \* – вірогідність змін порівняно з групою «інтактний контроль» (P<0,05); \*\* – вірогідність змін порівняно з групою «діабет + плацебо» (P<0,05).

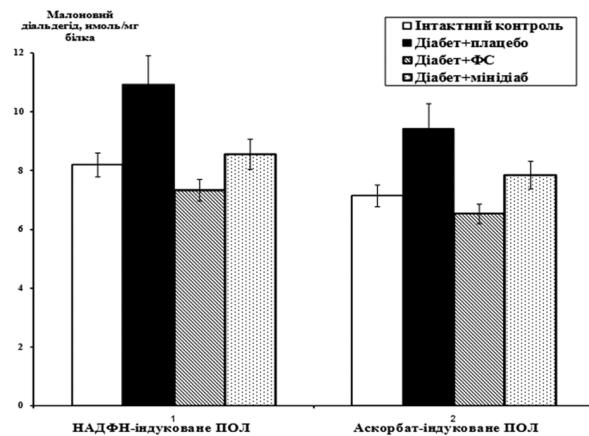


Рис. 3. Вплив ФС та мінідіабу на інтенсивність НАДФН- та аскорбат-індукованого перекисного окислення ліпідів у щурів із неонатально-індукованим стрептозотоциновим діабетом (X±Sx).

відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики ANOVA, для множинного порівняння використовували критерій Ньюмена-Кейлса [2].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При відтворенні даної моделі ЦД через 6 тижнів після введення стрептозотоцину у щурів спостерігали виразне підвищення базальної глікемії до діабетичного рівня, яке зберігалось до кінця експерименту (рис. 1). Встановлено, що обробка ФС суттєво знижує концентрацію глюкози в крові натще у експериментальних тварин протягом трьох місяців дослідження в порівнянні з діабетичним контролем (рис. 1). Причому за впливом на базальну гіперглікемію при тривалому використанні ФС не поступався препарату порівняння – мінідіабу (табл. 1).

При проведенні тесту навантаження вуглеводами у діабетичних щурів, які отримували плацебо, відмічали суттєве підвищення площини під глікемічними кривими, що може свідчити про розвиток інсулінорезистентності та інтолерантності до глюкози за умов даної експериментальної моделі (табл. 1).

У той же час після трьохмісячного застосування ФС та мінідіабу спостерігали поліп-

шення толерантності до глюкози у діабетичних тварин, що підтверджувалося менш виразним підйомом глікемічних кривих (рис. 2) та зниженими показниками площини під останніми у вищезазначених групах у порівнянні з діабетичним контролем (табл. 1).

Слід зазначити, що не було виявлено суттєвих відмінностей в показниках базальної інсулінемії у щурів із стрептозотоциновим діабетом, які отримували плацебо, та інтактними тваринами (табл. 1), що узгоджується з даними літератури стосовно метаболічних проявів вибраної експериментальної патології на стадії відносної інсулінової залежності [8]. У той же час рівень інсуліну після обробки ФС та мінідіабом вірогідно зростав у порівнянні з інтактним та діабетичним контролем, що, ймовірно, обумовлено механізмом цукрознижуючої дії даних препаратів (табл. 1). Отримані дані можуть свідчити про поліпшення толерантності до вуглеводів під впливом ФС та мінідіабу за рахунок підвищення секреторної активності панкреатичних β-клітин та зниження інсулінорезистентності внаслідок зменшення «глюкоотоксичності».

В останній час велика увага приділяється дослідженню супресивної ролі оксидативного стресу стосовно чутливості периферичних тканин до дії інсуліну. Слід зазначити, що під впливом вільних радикалів спостерігається: 1) порушення синтезу NO та гальмування продукції вторинного месенджера у дії інсуліну – cGMP; 2) зниження експресії глюкозних транспортерів панкреатичними β-клітинами; 3) погіршення трансдукції інсулінового сигнала.

лу внаслідок гальмування активації протеїнінази В і внутрішньоклітинної транслокації транспортера глюкози в периферичних тканинах [7].

У результаті проведених досліджень встановлено, що у тварин із неонатальним стрептозотоциновим діабетом, які отримували плацебо, відмічається накопичення кінцевого продукту ПОЛ — малонового діальдегіду за умов ферментативної та неферментативної стимуляції у порівнянні з інтактним контролем (рис. 3).

Визначена інтенсифікація вільнорадикального окислення ліпідів на тлі тривало існуючої інсулінової недостатності, можливо, є результатом порушень цілісності біологічних мембран, в яких знаходяться структурні антиоксиданти. Використання ФС протягом трьох місяців призводило до пригнічення як аскорбат-, так і НАДФН-залежного ПОЛ, що дає можливість констатувати його одночасний нормалізуючий вплив на стан мембран та на транспортні ланцюги переносу електронів.

При цьому застосування мінідіабу не змінювало виразності ферментативного та неферментативного ПОЛ (рис. 3). Отримані результати надають можливість припустити, що на відміну від мінідіабу ФС може поліпшувати глюкозний гомеостаз у діабетичних тварин за рахунок зниження оксидативного стресу.

## ВИСНОВКИ

1. ФС при пероральному хронічному застосуванні виявляє антигіперглікемічні властивості, знижуючи базальну гіперглікемію та поліпшуючи толерантність до вуглеводів у щурів з неонатально-індукованим стрептозотоциновим діабетом.

2. Застосування ФС протягом трьох місяців на відміну від мінідіабу призводить до пригнічення як аскорбат-, так і НАДФН-залежного ПОЛ у діабетичних тварин, що свідчить про його виразну антиоксидантну активність.

3. Виявлені антигіперглікемічні та антиоксидантні властивості ФС свідчать про перспективність його подальшого дослідження як перспективного засобу для лікування цукрового діабету 2 типу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров В.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 239 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. Ю.А.Данилова. — М.: Практика, 1999. — 459 с.

3. Горбенко Н.И. Антиоксидантная активность похідного янтарної кислоти — фенсукцинала in vitro та in vivo // Фізіологічно активні речовини. — 2002. — Т.34. — №2. — С. 83-86.
4. Горбенко Н.И., Полторак В.В. Молекулярні механізми порушення інсулінової секреції у хворих на цукровий діабет 2 типу та можливість їх корекції за допомогою похідних бурштинової кислоти // Ендокринологія. — 2002. — Т.7. — №2. — С. 233-241.
5. Горбенко Н.И., Полторак В.В., Гладких А.И., Иванова О.В. Влияние фенсукцинала на функциональное состояние панкреатических  $\beta$ -клеток у крыс с неонатально-индуцированным стрептозотоциновым диабетом // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2001. — Т.132. — №7. — С. 55-58.
6. Тронько Н.Д. Современные проблемы диабетологии // Журнал АМН України. — 2000. — Т.6. — №3. — С. 460-471.
7. Ceriello A., Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2004. — Vol. 24. — №5. — P. 816-823.
8. Leahy J., Weir L. Unresponsiveness to glucose in streptozotocin model of diabetes // Diabetes. — 1985. — Vol. 34. — P. 653-659.
9. Zimmet P., Alberty K.G.M.M., Shaw J. Global and societal implications of the diabetic epidemic // Nature. — 2001. — Vol. 414. — P. 782-787.

**О.Н.Кириченко. Влияние производного сукцинанниловой кислоты на глюкозный гомеостаз и оксидантный статус крыс с сахарным диабетом 2 типа. Харьков, Украина.**

**Ключевые слова:** фенилэтиламид сукцинанниловой кислоты, антиоксидантная активность, антигиперглицемические свойства, сахарный диабет 2 типа.

Исследовано влияние фенилэтиламида сукцинанниловой кислоты на глюкозный гомеостаз и оксидантный статус крыс с неонатально-индуцируемым стрептозотоциновым диабетом. Установлено, что применение ФС в течение трех месяцев улучшает толерантность к углеводам, снижает выраженность базальной гипергликемии и оксидативного стресса. Выявленные антигиперглицемические и антиоксидантные свойства ФС обосновывают целесообразность его дальнейшего исследования как перспективного средства для лечения сахарного диабета 2 типа.

**О.М.Kirichenko. Impact of of succinanylic acid derivative on glucose homeostasis and oxidant status in rats with type 2 diabetes. Kharkiv, Ukraine.**

**Key words:** phenylethylamide of succinanylic acid, antioxidant activity, antihyperglycaemic properties, type 2 of diabetes mellitus.

*The impact of phenylethylamide of succinyl-ic acid on the glucose homeostasis and oxidant status in rats with neonatal-induced streptozotocin diabetes was studied. Administration of phensuccinal during 3 months was established to improve carbohydrate tol-*

*erance, to decrease the basale hyperglycaemia and oxidative stress. Established antihyperglycaemic and antioxidant properties of the compound justify its further researches as perspective agent for the treatment of type 2 diabetes.*

*Надійшла до редакції 08.02.2009 р.*

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2009  
УДК 616.314.17: 616.33 – 002.44] – 092.9: 615

## Корекція патологічних змін тканин пародонта за умов експериментальної виразки шлунка та цукрового діабету глутаргіном

С.В.Давиденко, К.С.Непорада

Українська медична стоматологічна академія, кафедра медичної, біологічної та біоорганічної хімії  
Полтава, Україна

На підставі нормалізації протеїназно-інгібіторного потенціалу в м'яких тканинах пародонта, зниження активності вільно-радикальних процесів, зменшення катаболізму колагенових та неколагенових білків м'яких тканин пародонта доведено доцільність застосування глутаргіну з метою корекції метаболічних проявів пародонтиту.

**Ключові слова:** пародонтит, лікування.

### ВСТУП

Розвиток генералізованого пародонтиту за умов цукрового діабету достатньо вивчений [3], також загальновідомо, що захворювання ШКТ впливають на перебіг та ускладнення даного захворювання [8].

Широка розповсюдженість захворювань тканин пародонта, що частково обумовлена наявністю системних захворювань організму, ставить проблему взаємозв'язку патологічних змін тканин пародонта на тлі поєданого впливу виразки шлунка та цукрового діабету в число актуальних.

Метою дослідження було вивчення ефективності застосування глутаргіну з метою експериментальної корекції патологічних змін в тканинах пародонта за умов поєданого перебігу експериментальної виразки шлунка та цукрового діабету.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводились на 65 статевозрілих самцях-щурах лінії Wistar масою 170-220 г з дотриманням рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень згідно з Європейською конвенцією. Евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг маси тіла) шляхом кровопускання. Об'єктами дослідження були сироватка крові та гомогенат м'яких тканин пародонта.

Моделювання експериментальної виразки шлунка у поєднанні з цукровим діабетом вирішували у такий спосіб: пероральне введення 10% розчину консервованої бичачої жовчі (1 мл/кг) на фоні дозованого голодування (зменшення стандартного добового раціону на одну третину), відтворення хронічного іммобілізаційного стресу за К.Куріґіґама та співавт. (1984) з наростаючою експозицією: 1-й день – 15 хв., 2-й день – 30 хв., 3-й день – 45 хв., з 4-го по 12-й день – 60 хв. та