

УДК 616.731-07.23.008+612.045.11

ВЛИЯНИЕ ОРАЛЬНЫХ ФИТОГЕЛЕЙ НА СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Левицкий А.П.¹, Цисельский Ю.В.², Цисельская О.Ю.², Левченко Е.М.²,
Ступак Е.П.³

¹ГУ "Институт стоматологии НАМН" (г. Одесса)

²КУ "Одесская областная клиническая больница"

³ВГУУ "Украинская медицинская стоматологическая академия" (г. Полтава)
e-mail: flavan@mail.ru

Моделирование у крыс с помощью протамина сахарного диабета 2 типа вызывает развитие в печени дисбиоза и воспаление с явлениями гепатоцитолитоза. Аппликации оральных фитогелей, которые содержат лизоцим, кверцетин, муку из виноградных листьев или водный экстракт из ягод черники, существенно снижают степень дисбиоза и воспаления в печени. Наиболее эффективными фитогелями по гипогликемическому и антидисбиотическому действию оказались гели "Виноградный", "Черника" и "Лизоцим".

Ключевые слова: печень, диабет, дисбиоз, воспаление, пребиотики, фитогели.

Введение

В наших предыдущих работах была показана роль микробного фактора в патогенезе сахарного диабета и его сосудистых осложнений [1-3]. На этом основании была предложена антидисбиотическая терапия и профилактика диабета с использованием биологически активных веществ, стимулирующих рост пробиотической микрофлоры и устраняющих явления дисбиоза (дисбактериоза) [4, 5].

Целью настоящего исследования стало сравнительное изучение влияния разных по составу биологически активных веществ, наносимых на слизистую полости рта в составе мукозального фитогеля, на состояние печени крыс, у которых моделировали сахарный диабет 2 типа. Интерес в этом плане обусловлен, по крайней мере, двумя причинами: во-первых, печень играет центральную роль в углеводном и жировом обмене [6, 7] и, во-вторых, печень выполняет важнейшую антимикробную функцию [8].

Материалы и методы исследования

В данном исследовании были ис-

пользованы следующие биологически активные вещества (БАВ): лизоцим, кверцетин, мука из виноградных листьев, водный экстракт из ягод черники (табл. 1). Все БАВ использовались в составе 3% ного мукозального фитогеля КМЦ (натриевая соль).

Эксперименты были проведены на 42 белых крысах линии Вистар (самцы, 5 месяцев, масса 260 ± 10 г). Из этого числа у 35 крыс воспроизводили сахарный диабет 2 типа (СД2) по методу Ульянова и Тарасова [9] путем внутримышечного введения протамина сульфата в дозе 18 мг/кг дважды в день в течение двух недель.

Все крысы были разделены на 6 равных групп: 1 ая – норма (интактные); 2 ая СД2 + плацебо (гель КМЦ без БАВ); 3 ая СД2 + гель с лизоцимом; 4 ая СД2 + гель с кверцетином; 5 ая СД2 + гель с мукой из виноградных листьев; 6 ая СД2 + водный экстракт из ягод черники (табл. 1).

Аппликации фитогелей начинали с первого дня опыта и продолжали в течение 2 недель.

Умерщвление животных осуществляли через 2 недели под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Для биохимических исследований использовали печень и сыворотку крови.

В гомогенате печени (50 мг/мл 0,05М трис-НСI буфера рН 7,5) определяли содержание малонового диальдегида (МДА) [10], активность эластазы [10], каталазы [10], уреазы [11], лизоцима [11] и щелочной фосфатазы (ЩФ) [12].

В сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы [13], билирубина [13] и МДА, активность каталазы, уреазы, лизоцима, щелочной фосфатазы и аланинтрансаминазы (АЛТ) [13].

По соотношению активности каталазы и концентрации МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [10]. По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза (СДБ) [14].

Результаты и их обсуждение

В табл. 2 представлены результаты определения в ткани печени крыс с СД2 биохимических маркеров воспаления концентрации МДА и активности эластазы. Из этих данных видно, что при диабете в печени достоверно возрастает уровень маркеров воспаления. Аппликации на слизистую полости рта фитогелей

Таблица 1

Группы крыс с экспериментальным СД2, получавшие различные оральные фитогели ($n = 7$ для всех групп)

№ п/п	Группы	Препарат	Доза на 1 крысу в день
1	Норма (интактные)	–	–
2	СД2 + плацебо	гель КМЦ	0,5 мл геля
3	СД2 + лизоцим	гель яичного лизоцима	1 мг лизоцима, 0,5 мл геля
4	СД2 + кверцетин	гель кверцетин	1 мг кверцетина, 0,5 мл геля
5	СД2 + виноградная мука	гель виноградной муки	10 мг виноградной муки, 0,5 мл геля
6	СД2 + черника	водный экстракт из ягод черники	2 мл экстракта

Таблица 2

Влияние оральных фитогелей на уровень биохимических маркеров воспаления в печени крыс с СД2 ($n = 7$ для всех групп)

№ п/п	Группы	МДА, ммоль/кг	Эластаза, мк-кат/кг
1	Норма (интактные)	48,7 ± 1,4	379 ± 18
2	СД2 + плацебо	72,7 ± 1,7 $p < 0,001$	452 ± 31 $p < 0,05$
3	СД2 + лизоцим	67,2 ± 1,9 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	403 ± 25 $p > 0,3$ $p_1 > 0,05$
4	СД2 + кверцетин	67,8 ± 3,4 $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$	412 ± 20 $p > 0,1$ $p_1 > 0,05$
5	СД2 + виноградная мука	62,7 ± 4,8 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	448 ± 29 $p > 0,05$ $p_1 > 0,3$
6	СД2 + черника	66,8 ± 3,5 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	408 ± 20 $p > 0,3$ $p_1 > 0,1$

p – показатель достоверности различий с группой № 1;
 p_1 – показатель достоверности различий с группой № 2

с биологически активными веществами снижают уровень обоих маркеров воспаления, однако из-за больших разбросов показателей $p > 0,05$ (кроме группы, получавшей лизоцим, где снижение уровня МДА достоверно). Существенных различий по характеру действия между отдельными фитогелями не выявлено.

В табл. 3 представлены результаты определения в ткани печени крыс с СД2 активности антиоксидантного фермента каталазы и значения индекса АПИ. Как видно из этих данных, у крыс с СД2 в печени несколько снижается активность каталазы ($p > 0,05$) и достоверно снижается индекс АПИ. Все испытанные фито-

Влияние оральных фитогелей на активность каталазы и индекса АПИ в печени крыс с СД2 ($n = 7$ для всех групп)

№ п/п	Группы	Каталаза, мкат/кг	АПИ, ед.
1	Норма (интактные)	6,09 ± 0,03	1,28 ± 0,08
2	СД2 + плацебо	5,91 ± 0,16 $p > 0,05$	0,81 ± 0,07 $p < 0,05$
3	СД2 + лизоцим	6,23 ± 0,04 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,93 ± 0,07 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
4	СД2 + кверцетин	6,19 ± 0,03 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,91 ± 0,08 $p < 0,05$ $p_1 > 0,1$
5	СД2 + виноградная мука	6,10 ± 0,14 $p > 0,8$ $p_1 > 0,05$	0,97 ± 0,08 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
6	СД2 + черника	6,15 ± 0,05 $p > 0,3$ $p_1 > 0,05$	0,92 ± 0,07 $p < 0,05$ $p_1 > 0,1$

p – показатель достоверности различий с группой № 1;
 p_1 – показатель достоверности различий с группой № 2

Влияние оральных фитогелей на активность уреазы и лизоцима в печени крыс с СД2 ($n = 7$ для всех групп)

№ п/п	Группы	Уреаза, мк-кат/кг	Лизоцим, ед.
1	Норма (интактные)	3,62 ± 0,34	244 ± 9
2	СД2 + плацебо	4,29 ± 0,52 $p > 0,05$	78 ± 9 $p < 0,001$
3	СД2 + лизоцим	3,68 ± 0,28 $p > 0,6$ $p_1 > 0,1$	112 ± 4 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
4	СД2 + кверцетин	3,46 ± 0,58 $p > 0,5$ $p_1 > 0,1$	140 ± 3 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
5	СД2 + виноградная мука	3,74 ± 0,69 $p > 0,7$ $p_1 > 0,3$	194 ± 17 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$
6	СД2 + черника	3,49 ± 0,46 $p > 0,5$ $p_1 > 0,1$	180 ± 9 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

p – показатель достоверности различий с группой № 1;
 p_1 – показатель достоверности различий с группой № 2

гели повышают и активность каталазы и уровень АПИ, однако достоверно лишь лизоцим и кверцетин. Приближается к ним и мука из виноградных листьев (однако $p > 0,05$).

В табл. 4 представлены результаты определения активности уреазы (маркера микробной обсемененности) и лизоцима (показателя состояния неспецифического иммунитета) [15]. Из представленных данных видно, что при СД2 в ткани печени наблюдается тенденция к по-

вышению активности уреазы, что может свидетельствовать об увеличении микробной обсемененности. Причиной этому может быть резкое (более, чем в 3 раза) снижение активности лизоцима. Все оральные фитогели снижают активность уреазы (однако $p > 0,1$) и достоверно повышают активность лизоцима, хотя и не возвращают к норме.

Таблица 4

В табл. 5 представлены результаты определения в сыворотке крови “печеночных” маркеров: билирубина, АЛТ и ЩФ. Достоверное повышение всех трех маркеров у крыс с СД2 свидетельствует о серьезном нарушении гепатоцитов при сахарном диабете. Все исследованные фитогели снижают уровень “печеночных” маркеров, особенно, активность ЩФ.

На рис. 1 показано влияние фитогелей на уровень глюкозы в сыворотке и активность ЩФ в печени крыс с СД2. Из всех изученных препаратов наиболее сильным гипогликемическим действием обладает водный экстракт из ягод черники. Достоверно снижает уровень глюкозы и кверцетин. Что же касается активности ЩФ, то ее показатели достоверно не отличаются от показателя нормы.

На рис. 2 представлены данные о степени дисбиоза в сыворотке и в печени крыс с СД2. Из этих данных видно, что

Таблица 5 при диабете значи-

Влияние оральных фитогелей на уровень "печеночных" маркеров в сыворотке крови крыс с СД2 (n = 7 для всех групп)

№ п/п	Группы	"Печеночные" маркеры		
		Билирубин, мкмоль/л	АЛТ, мк-кат/л	ЩФ, мк-кат/л
1	Норма (интактные)	3,52 ± 0,32	0,152 ± 0,016	4,61 ± 0,25
2	СД2 + плацебо	5,26 ± 0,48 <i>p</i> < 0,05	0,199 ± 0,014 <i>p</i> < 0,05	5,49 ± 0,21 <i>p</i> < 0,05
3	СД2 + лизоцим	4,24 ± 0,17 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,05	0,170 ± 0,014 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> ₁ > 0,05	3,18 ± 0,28 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,001
4	СД2 + кверцетин	4,60 ± 0,22 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> ₁ > 0,05	0,170 ± 0,0108 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> ₁ > 0,05	3,43 ± 0,22 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,001
5	СД2 + виноградная мука	4,29 ± 0,11 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,05	0,161 ± 0,012 <i>p</i> > 0,3 <i>p</i> ₁ > 0,05	3,71 ± 0,30 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,01
6	СД2 + черника	4,82 ± 0,18 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> ₁ > 0,1	0,173 ± 0,016 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> ₁ > 0,05	3,87 ± 0,28 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,01

p – показатель достоверности различий с группой № 1;
*p*₁ – показатель достоверности различий с группой № 2

тельно растет степень дисбиоза: в сыворотке почти в 2 раза, а в печени почти в 4 раза. Как и ожидалось, все фитогели снижают степень дисбиоза в печени и в сыворотке. В наибольшей степени снижали степень дисбиоза в печени виноградная мука и водный экстракт из ягод черники. В сыворотке крови более высокую антидисбиотическую активность проявляли виноградная

мука и лизоцим.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что при сахарном диабете 2 типа наблюдаются нарушения состояния печени, которые по характеру биохимических изменений напоминают гепатит. Установлено также, что при диабете имеет место развитие дисбиоза, причем более выраженного в печени, чем в крови. На основании этих данных было оправдано ожидать лечебно-профилактический эффект от применения фитогелей с экстрактами растений и лизоцима, обладающих антимикробным действием, что полностью подтвердилось в нашем эксперименте.

Из испытанных нами препаратов наиболее эффективными по антидисбиотическому и противовоспалительному действию оказались виноградная мука и черника, а по гипогликемическому действию на первое место надо поставить водный экстракт из ягод черники.

Возможно, что для повышения терапевтической эффективности целесообразно использовать комбинацию нескольких средств, например, лизоцим + виноградная мука + водный экстракт из ягод черники.

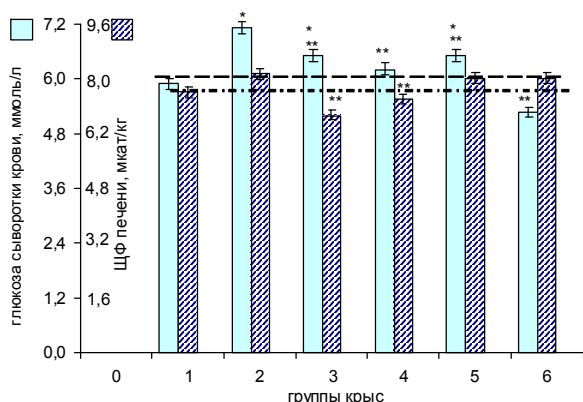


Рис. 1. Влияние оральных фитогелей на содержание глюкозы в сыворотке крови и активность ЩФ в печени крыс с СД2 (* – показатель достоверности отличий от группы № 1; ** – показатель достоверности отличий от группы № 2).

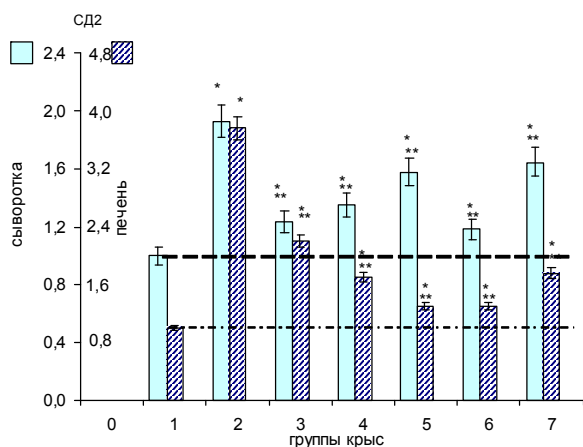


Рис. 2. Влияние оральных фитогелей на степень дисбиоза в сыворотке и печени крыс с СД2 (* – показатель достоверности отличий от группы № 1; ** – показатель достоверности отличий от группы № 2)

Литература

1. Левицкий А.П. Дисбиотические и провоспалительные эффекты сахарной нагрузки (экспериментальные исследования) / А.П. Левицкий, Ю.В. Цисельский // Международный эндокринологический журнал. 2009. № 5 (23). С. 137-140.
2. Цисельский Ю.В. Дисбиотические аспекты патогенеза сосудистых осложнений сахарного диабета и их профилактика полифенолами / Ю.В. Цисельский // Вісник стоматології. – 2010. – № 5, Спец. вып. – С. 56-59.
3. Цісельський Ю.В. Дисбіотичні аспекти патогенезу, профілактики і лікування діабетичної ретинопатії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук / Ю.В. Цісельський. – Одеса, 2011. – 30 с.
4. Цисельский Ю.В. Экспериментальное обоснование применения пребиотика инулина для профилактики и лечения диабетической ретинопатии / Ю.В. Цисельский, А.П. Левицкий: материалы межд. науч. конф., посвящ. 100 летию со дня рожд. акад. Н.А. Пучковского [“Современные аспекты клиники, диагностики и лечения глазных заболеваний”], (Одесса, 29-30 мая 2008 г.). ? Одесса, 2008. – С. 340-341.
5. Застосування пребіотиків і гепатопротекторів у лікуванні хворих на цукровий діабет з діабетичною ретинопатією / Ю.В. Цісельський, С.О. - Дем'яненко, В.В. Віт, А.П. Левицький // Ендокринологія. – 2010. – Т. 15 (додаток). – С. 76.
6. Родионова Л.И. Функциональное состояние печени при нарушении углеводного обмена / Л.И. Родионова, О.О. Баснева // Российский медицинский вестник. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 74-79.
7. Метилглицоксаль-тест нарушения биологической функций экзотрофии и эндоэкологии, низкого уровня глюкозы в цитозоле и глюконеогенеза из жирных кислот (лекция) / В.Н. Титов, Л.Ф. Дмитриев, В.А. Крылин, В.А. Дмитриев // Клин. лабор. диагностика. – 2010. – № 3. – С. 22-36.
8. Левицкий А.П. Антимикробная функция печени / А.П. Левицкий, С.А. Демьяненко, Ю.В. Цисельский – Одесса: КП ОГТ, 2011. – 141 с.
9. Ульянов А.М. Инсулярная система животных при хроническом дефиците гепарина / А.М. Ульянов, Ю.А. Тарасов // Вопросы медицинской химии. ?– 2000. –? Т. 46, № 2. –? С. 149-154.
10. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / [А.П. Левицкий, О.В. Деньга, О.А. Макаренко и др.]. –? Одесса, 2010. –? 16 с.
11. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации / [Левицкий А.П., Макаренко О.А., Селиванская И.А. и др.]. – К.: ГФЦ, 2007. – 22 с.
12. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: метод. рекомендации / [Левицкий А.П., Макаренко О.А., Деньга О.В. и др.]. К.: ГФЦ, 2005. 50 с.
13. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А.М. Горячковский – [3-е изд.]. ? Одесса: Экология, 2005. –? 616 с.
14. Пат. 43140 Україна, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А.П., Деньга О.В., Селіванська І.О. [та ін.]. –? № u200815092. –? заявл. 26.12.08; опубл. 10.08.09, Бюл. № 15.
15. Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков / А.П. Левицкий –? Одесса: КП ОГТ, 2005. ?– 74 с.

Резюме

ВПЛИВ ОРАЛЬНИХ ФІТОГЕЛЕЙ НА
СТАН ПЕЧІНКИ ЩУРІВ З
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ДІАБЕТОМ 2
ТИПУ

Левицький А.П., Цісельський Ю.В.,
Цісельська О.Ю., Левченко О.М.,
Ступак О.П.

Моделювання у щурів за допомогою протаміна цукрового діабета 2 типу викликає розвиток в печінці дисбіозу і запалення з явищами гепатоцитолізу. Аплікації оральних фітогелей, які містять лізоцим, кверцетин, борошно з виноградного листа або водний екстракт із ягід чорниці, суттєво знижують ступінь дисбіозу і запалення в печінці. Найбільш ефективними фітогелями за гіпоглікемічною та антидисбіотичною дією виявились гелі "Виноградний", "Чорниця" і "Лізоцим".

Ключові слова: печінка, діабет, дисбіоз, запалення, пребіотики, фітогелі.

Summary

EFFECT OF ORAL PHYTOGELES ON
LIVER STATE OF EXPERIMENTAL 2 TYPE
DIABETES RATS

Levitsky A.P., Tsiselsky Yu.V., Tsiselsky
O.Yu., Levchenko E.M., Stupak E.P.

Disbiosis and inflammation of liver has occurred to rats with 2 type diabetes caused by protamine. Application of oral phytogeles with lysozyme, quercetine, vine leafs meal, or berry extract reduced dysbiosis and inflammation in liver. Geles "Grape", "Berry" and "Lysozyme" were much more effective.

Key words: liver, diabetes, disbiosis, inflammation, prebiotic, phytogeles.

*Впервые поступила в редакцию 11.01.2013 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

**Клинические аспекты медицины
транспорта**

**Clinical Aspects of Transport
Medicine**

118

УДК 617.57/. 58-001-07-083.98.

**ТЯЖЕЛАЯ ТРАНСПОРТНАЯ ТРАВМА ОПОРНО-
ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА И НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ
ПОСТРАДАВШИМ**

Гоженко А.И., Зарицкая Л.П., Горша В.И., Квитка Н.И.

Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса

Рассмотрены вопросы транспортного травматизма при наиболее тяжелых по степени выраженности клинических проявлений поврежденных опорно-двигательного аппарата (ОДА). Высказана необходимость в экстремальных условиях своевременно диагностировать и оценивать характерные повреждения при синдроме длительного раздавливания (СДР) для оказания адекватной неотложной медицинской помощи пострадавшим.

Ключевые слова: тяжелая травма опорно-двигательного аппарата, диагностика, неотложные мероприятия

Современные возможности диагностики и оказания неотложной помощи пострадавшим при тяжелой транспортной травме опорно-двигательного аппарата (ОДА) являются актуальной проблемой транспортной медицины [1, 2, 4, 7, 10, 12, 13, 17, 21, 24, 25, 27].

В нашей стране каждые 15 минут совершаются транспортные происшествия, а разной степени тяжести получают около 50 млн. человек и становятся инвалидами [22, 29, 32].

Недостатки и нарушения медицинской тактики в организации первой помо-