

14. van Daele P.L. Disorders of bone metabolism in gastrointestinal and hepatic diseases / P.L.van Daele, H.A. Pols // Ned. Tijdschr. Geneesk. - 2000. - № 144(10). - P. 462-467.

Резюме

Гарник К.В. Корекція синдрому метаболічної інтоксикації у хворих на неалкогольний стеатогепатит в сполученні з остеопорозом в періоді медичної реабілітації з використанням сучасних комплексних препаратів.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом, має місце підвищення концентрації "середніх молекул" у крові в 2,8-2,9 рази, що свідчило про наявність синдрому метаболічної інтоксикації (СМІ). Проведення медичної реабілітації з включенням сучасних комплексних препаратів у цих хворих сприяло позитивній клініко-біохімічній динаміці та ліквідації СМІ.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, остеопороз, синдром метаболічної інтоксикації, медична реабілітація.

Резюме

Гарник К.В. Коррекция синдрома метаболической интоксикации у больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с остеопорозом в периоде медицинской реабилитации с использованием современных комплексных препаратов.

У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с остеопорозом, имело место повышение концентрации "средних молекул" в крови в 2,8-2,9 раза, что свидетельствовало о наличии синдрома метаболической интоксикации (СМИ). Проведение медицинской реабилитации с использованием современных комплексных препаратов у этих больных способствовало позитивной клинико-биохимической динамике и ликвидации СМИ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, остеопороз, синдром метаболической интоксикации, медицинская реабилитация.

Summary

Granik K.V. Correction of syndrome of metabolic intoxication at the patients with the chronic nonalcoholic steatohepatitis combined with the osteoporosis in the period of medical rehabilitation with the use of modern complex preparations.

The patients with the chronic nonalcoholic steatohepatitis combined with the osteoporosis had the increase of concentrations of middle molecules in a blood in 2,8-2,9 times. That testifies to the presence of syndrome of metabolic intoxication (SMI). Conducting of medical rehabilitation with the use of modern complex preparations at these patients was assistance to increase of treatment's efficiency and liquidation of SMI.

Key words: chronic nonalcoholic steatohepatitis, osteoporosis, syndrome of metabolic intoxication, medical rehabilitation.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г.Бурмак

УДК 615.252.349:616.379-008.64

ВПЛИВ ПРИРОДНИХ АНТИОКСИДАНТІВ НА БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ РЕТИНОПАТІЇ У ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ДІАБЕТОМ

Ю.А. Дьомін, С.Е. Лекішвілі, Н.А. Гончарові
Харківська медична академія післядипломної освіти

Вступ

Діабетична ретинопатія є найбільш розповсюдженим специфічним судинним ускладненням, що у 70 % хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу призводить до незворотних змін в сітківці ока, які можуть спричиняти втрату зору [1]. Хоча інтенсивний глікемічний контроль здатний загальмувати прояв діабетичної ретинопатії та ослабити важкість захворювання, його досягнення та збереження на практиці виявляється досить складною задачею. Крім того, навіть за умов інтенсивної цукрознижуючої терапії у 12 % хворих спостерігається розвиток вищезазначеної патології, яка у 5 % діабетичного загалу викликає сліпоту [2]. Непроліферативна (фонова) діабетична ретинопатія - перша та відносно довготривала стадія розвитку ускладнення, яка характеризується потовщенням базальної мембрани капілярів, втратою частини перипіттів, формуванням мікроаневризмів, підвищеною судинною проникністю, порушенням осморегуляції, відкладенням ексудату та закупоркою капілярів сітківки [3, 4]. Ці мікросудинні порушення можуть призвести до виникнення неперфузованих областей та ішемії, що, в свою чергу, активує продукцію ростових факторів та індукує неоваскуляризацію [5].

Для кращого розуміння молекулярних механізмів розвитку діабетичної ретинопатії широко використовують дослідження *in vivo* на моделях ЦД у тварин, більшою мірою, гризунів, та *in vitro* на культурах клітин. З використанням цих підходів можливо моделювати тільки початкові, молекулярні стадії

розвитку патологічного процесу, які є підґрунтям для подальшого прогресування хвороби. Відомо, що хронічна гіперглікемія викликає низку метаболічних зсувів, з яких вагомим для розвитку мікросудинних ускладнень є неферментативне глікозилювання білків, в тому числі, колагену судин та циркулюючих ліпопротеїнів, що провокує імунну відповідь [6, 7]. Крім того, глікозильовані білки можуть аутоокислюватися, генеруючи вільні радикали, які посилюють процеси неферментативного приєднання глюкози до макромолекул та індукують подальші судинні порушення [8]. Останнім часом проводяться активні пошуки нових фармакологічних засобів, які здатні гальмувати провідні патогенетичні ланки розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії. Перспективними натеper є дослідження терапевтичного впливу тауріну - напівнезамінної для людини вільної амінокислоти, яка верифікується у високій мілімолярній концентрації в різних тканинах та грає фундаментальну роль у розвитку й нормальному функціонуванні сітківки [9]. Так, показано, що таурін регулює концентрацію кальцію, осмотичний тиск, виконує захисні (антиоксидантні), імуномодулюючі, сигнальні, протеїн- та мембраностабілізуючі функції у клітинах сітківки та у кришталику ока, має антиапоптотичні та нейропротекторні властивості [10-12].

Метою дослідження була оцінка протективного впливу комплексу природних метаболітів-антиоксидантів - тауріну та вітаміну С на початкову стадію розвитку ретинопатії у щурів з високодозовим стрептозотоциновим діабетом.

Матеріали та методи дослідження

Експеримент проведено на 30 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар вагою 180-200 г. Високодозовий стрептозотоциновий діабет (ВСД) моделювали шляхом одноразового введення стрептозоточину ("Sigma", США, 70 мг/кг маси тіла, в/ч), який викликає гострий некроз бета-клітин; виразна гіперглікемія спостерігалася через 24-72 години і зберігалася протягом тривалого часу. За гормонально-метаболічними змінами ВСД багато в чому подібний до ЦД 1 типу у людини, але без участі аутоімунних механізмів деструкції. Дослідження проводилися

відповідно до національних "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2001), що узгоджуються з положеннями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985). Після відтворення діабету щури отримували щоденно перорально протягом 6 тижнів комплекс природних антиоксидантів - тауріну (300 мг/кг маси тіла) та вітаміну С (200 мг/кг маси тіла) або плацебо. Оцінку глюкозного гомеостазу проводили за рівнем базальної глікемії. Вміст глюкози в крові хвостової вени визначали глюкозооксидазним методом. Після знеживлення тварин методом транслокації шийних хребців, швидко видаляли сітківки та гомогенізували їх у 3 мл фосфатного буферу, 0,1 моль/л, рН 6,5. У гомогенатах визначали рівень дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА), відновленого глутатіону (GSH) та активність глутатіонпероксидази (ГПО), а у сироватці крові - ДК, МДА, рівень фруктозаміну, активність супероксиддисмутази (СОД). Порівняння двох груп з нормальним розподілом здійснювали із застосуванням параметричного t-критерію Ст'юдента для незалежних відбірок, при порівнянні двох груп з розподілом, відмінним від нормального, використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Розходження вважали статистично значущим при (P<0,05).

Отримані результати та їх обговорення

У тварин групи "діабет+плацебо" спостерігалася виразна гіперглікемія ($15,79 \pm 0,42$ проти $4,18 \pm 0,15$ моль/л у контролі, P<0,001), розвиток якої частково гальмувався під впливом досліджуваних сполук ($8,27 \pm 0,25$ ммоль/л, P<0,01). У діабетичних щурів відзначено посилення процесів неферментативного глікозилювання (фруктозамін: $3,28 \pm 0,22$ проти $1,01 \pm 0,14$ ммоль/л, P<0,01) та перекисного окислення ліпідів (ПОЛ: P<0,01) у крові, а також активацію ПОЛ (зростання вмісту продуктів - ДК і МДА) та напругу у роботі глутатіонпероксидази (зростання активності антиоксидантного захисту (зростання ГПО та фруктозаміну) в сітківці (табл.). Застосування природних антиоксидантів достовірно зменшувало рівень продукту нефер-

ментативного глікозилювання ($2,31 \pm 0,31$ ммоль/л, $P < 0,05$), що можна пояснити, в першу чергу, специфічною дією вітаміну С. Показано зниження концентрації продуктів ПОЛ у сироватці крові та сітківці, а також відновлювання захисних функцій тканини (див. табл.) у тварин групи "діабет+таурін+вітамін С". Останнє, більшою мірою, пояснюється терапевтичним впливом тауріну.

Таблиця

Вплив тауріну та вітаміну С на показники оксидативного статусу в сітківці щурів з високодозовим стрептозотоциновим діабетом, $n=10$, ($\bar{X} \pm S_x$)

Показник	Інтактний контроль	Діабет+плацебо	Діабет+таурін+вітамін С
ДК, нмоль/мг білка	$0,58 \pm 0,05$	$2,21 \pm 0,10$ $P_1 < 0,001$	$0,82 \pm 0,06$ $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$
МДА, нмоль/мг білка	$0,71 \pm 0,04$	$1,23 \pm 0,03$ $P_1 < 0,001$	$0,59 \pm 0,04$ $P_2 < 0,001$
ГSH, нмоль/мг білка	$19,63 \pm 0,81$	$12,70 \pm 0,86$ $P_1 < 0,001$	$18,49 \pm 1,51$ $P_2 < 0,002$
ГПО, нмоль/г білка хв	$6,50 \pm 0,62$	$11,23 \pm 0,64$ $P_1 < 0,001$	$8,26 \pm 0,63$ $P_2 < 0,01$

Примітки: P_1 - вірогідність змін порівняно з групою "інтактний контроль"; P_2 - вірогідність змін порівняно з групою "діабет+плацебо".

Таким чином, 6-тижневе вживання комплексу природних антиоксидантів не тільки покращувало глікемічний стан у тварин з ВСД, але і синергічно відновлювало про/антиоксидантний баланс у крові та гомогенаті сітківки, що обґрунтовує подальші дослідження цих речовин в якості компоненту превентивної та/або реабілітуючої терапії діабетичної ретинопатії.

Висновки

1. Застосування антиоксидантного комплексу (таурін+вітамін С) протягом 6 тижнів сприяє зниженню базальної гіперглікемії, процесів неферментативного глікозилювання, а також відновленню про/антиоксидантного балансу крові та сітківки ока щурів зі стрептозотоциновим діабетом.

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

2. Отримані результати свідчать про перспективність використання вищезазначених антиоксидантів для профілактики та гальмування проявів діабетичної ретинопатії.

Література

1. Porta M. Diabetic retinopathy. A clinical update / M. Porta, F. Bandello // *Diabetologia*. - 2002. - Vol. 45, № 12. - P. 1617-1631
2. Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes and less than 5 year's duration screened for the Diabetes Control and Complications Trial / J. I. Malone, P. R. Pavan, A. D. Morrison [et al.] // *Diabetes Care*. - 2001. - Vol. 24, № 5. - P. 522-526.
3. Diabetic retinopathy / D. S. Fong, L. Aiello, T.W. Gardner [et al.] // *Diabetes Care*. - 2003. - Vol. 26. - P. 226-229.
4. Khan Z. A. Cellular signalling and potential new treatment targets in diabetic retinopathy / Z. A. Khan, S. Chakrabarti // *Exp. Diab. Res.* - 2007. - Vol. 2007, Article ID 31867. - 12 p.
5. Oxidants, nitric oxide and prostanoids in the developing ocular vasculature: a basis for ischemic retinopathy / P. Hardy, I. Dumont, M. Bhattacharya [et al.] // *Cardiovasc. Res.* - 2000. - Vol. 47. - P. 489-509.
6. Stocker R. Role of oxidative modifications in atherosclerosis / R. Stocker, J. F. Keaney Jr. // *Physiol. Rev.* - 2004. - Vol. 84. - P. 1381-1478.
7. Turk Z. Soluble LDL-immune complexes in type 2 diabetes and vascular disease / Z. Turk, M. Sesto, J. Skodlar // *Horm. Metab. Res.* - 2002. - Vol. 34. - P. 196-201.
8. Roles of the AGE - RAGE system in vascular injury in diabetes / Y. Yamamoto, S. Yamagishi, H. Yonekura [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 2000. - Vol. 902. - P. 163-170.
9. Militante J. D. Taurine: evidence of physiological function in the retina / J. D. Militante, J. B. Lombardini // *Nutr. Neurosci.* - 2002. - Vol. 5. - P. 75-90.
10. Potential therapeutic effect of antioxidants in

Актуальні проблеми екологічної та клінічної біохімії

experimental diabetic retina: a comparison between chronic taurine and vitamin E plus selenium supplementations / M.A. Di Leo, G. Ghirlanda, N. Gentiloni Silveri [et al.] // Free Radic. Res. - 2003. - Vol. 37. - P. 323-330.

11. Bouckenooghe T. Is taurine a functional nutrient? / T. Bouckenooghe, C. Remacle, B. Reusens // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* - 2006. - Vol. 9. - P. 728-733.

12. Dietary taurine supplementation prevents glial alterations in retina of diabetic rats / K. Zeng, Z. Xu, M. Mi [et al.] // *Neurochem. Res.* - 2009. - Vol. 34. - P. 244-254.

Резюме

Дьомін Ю.А., Лекішвілі С.Е., Гончарова Н.А. Вплив природних антиоксидантів на біохімічні механізми розвитку ретинопатії у щурів зі стрептозоточиновим діабетом.

Метою дослідження була оцінка протективного впливу комплексу природних метаболітів-антиоксидантів - таурину та вітаміну С на початкову стадію розвитку ретинопатії у щурів з високодозовим стрептозоточиновим діабетом. Експеримент проведено на 30 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар вагою 180-200 г. Високодозовий стрептозоточиновий діабет (ВСД) моделювали шляхом одноразового введення стрептозоточину ("Sigma", США, 70 мг/кг маси тіла, в/ч), який викликає гострий некроз бета-клітин; після відтворення діабету щури отримували щоденно перорально протягом 6 тижнів комплекс природних антиоксидантів - таурину (300 мг/кг маси тіла) та вітаміну С (200 мг/кг маси тіла) або плацебо. Оцінку глюкозного гомеостазу проводили за рівнем базальної глікемії. Застосування природних антиоксидантів достовірно зменшувало рівень продукту неферментативного глікозилювання ($2,31 \pm 0,31$ ммоль/л, $P < 0,05$), що можна пояснити, в першу чергу, специфічною дією вітаміну С. Показано зниження концентрації продуктів ПОЛ у сироватці крові та сітківці, а також відновлювання захисних функцій тканини. Отримані результати свідчать про перспективність використання вищезазначених антиоксидантів для профілактики та гальмування проявів діабетичної ретинопатії.

Ключові слова: ретинопатія, стрептозоточиновий діабет, таурин, вітамін С.

Резюме

Демин Ю.А., Лекишвили С.Э., Гончарова Н.А. Влияние природных антиоксидантов на биохимические механизмы развития ретинопатии у крыс с стрептозоточиновым диабетом.

Изучено терапевтический эффект природного антиоксидантного комплекса состоящего из таурина и аскорбиновой кислоты на метаболические показатели сыворотки крови характеризующие развитие диабетической ретинопатии. Эксперимент проведен на 30 половозрелых крыс мужской особи линии Вистар массой тела 180-200г, кото-

рых рандомизировали на 3 группы: контрольная и 2 группы со стрептозоточин - индуцированным диабетом (диабет + плацебо) и (диабет + таурин + аскорбиновая к.та). Диабет был смоделирован однократным введением стрептозоточина (70мг/кг в/ч). В течение 6- недель крысы получали перорально комплекс природных антиоксидантов- таурин (300 мг/кг массы тела) и витамин С (200 мг/кг массы тела) или плацебо. Оценку глюкозного гомеостаза проводили по уровню базальной гликемии, гликозилированных белков и перекиси окисления липидов в сыворотке крови. Применение комплекса природных антиоксидантов достоверно снизило уровень продукта неферментативного гликозилирования белка. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения комплекса таурин + аскорбиновая кислота, как нового метода лечения и профилактики диабетической ретинопатии.

Ключевые слова: ретинопатия, стрептозоточиновий діабет, таурин, вітамін С.

Summary

Demin Yu.A., Lekishvili S.E., Goncharova N.A. Effect of natural antioxidants on the biochemical mechanisms of retinopathy development in rats with streptozotocin-induced diabetes.

We studied the therapeutic effect of natural antioxidant complex consisted of taurine and ascorbate on the metabolic parameters characterized diabetic retinopathy development. Thirty sex-maturity male rats were randomized into 3 groups: intact controls and 2 streptozotocin-induced diabetic groups (D+placebo and D+taurine+ascorbate). Diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (70 mg/kg b. wt.). Diabetic rats were treated with or without taurine (300 mg/kg b. wt.) and ascorbate (200 mg/kg b.wt.) during 6 weeks. It was revealed, that supplementation with antioxidant complex decreased in basal hyperglycaemia, glycosylation of proteins, and lipid peroxidation in serum. It also reduced lipid peroxidation and improved glutathione-dependent antioxidant parameters in retina of diabetic rats. Our results suggest the potentiality of the taurine+ascorbate complex as a novel agent for the treatment of the diabetic retinopathy.

Key words: retinopathy, streptozotocin-induced diabetes, taurine, ascorbate.

Рецензент: д.мед.н., проф. А.М.Петруня