УДК 616.153.455.01 - 611.018 - 678.048

Л.С. Корнеева, В.А. Доровских, Н.П. Красавина, С.С. Целуйко

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

В настоящее время в структуре заболеваемости сахарный диабет (СД) занимает одно из ведущих мест. Учитывая, что данная патология сопровождается большим числом осложнений, проблемы профилактики и лечения СД приобретают особое значение [2, 3, 9]. Считается, что основную роль при данном заболевании играет гипергликемия, на фоне которой активизируются реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ), и их продукты являются основными в развитии патологии. Хотя достигнуты значительные успехи в области лечения диабета, нерешенных проблем не стало меньше, и в этой связи возникает необходимость в комплексной коррекции патогенетических факторов [4, 10]. Современная тактика ведения больных путем жесткого контроля уровня глюкозы крови не приводит к достижению желаемого результата, часто не удается избежать развития осложнений, поэтому возникает необходимость воздействия на разные звенья патологического процесса путем снижения уровня реакций ПОЛ [5, 7, 8]. Большое значение приобретает применение препаратов антиоксидантного действия, а именно биофлаваноидов, которые являются естественными защитниками от «оксидативного стресса». Дигидрокверцетин по своим химическим свойствам является активным антиоксидантом, т. е. веществом, связывающим свободные радикалы и лишающим их повреждающего действия [6, 10].

Целью работы было изучение влияния дигидрокверцетина на свободнорадикальное окисление липидов и морфологию эндокринного аппарата поджелудочной железы при экспериментальной гипергликемии.

Резюме

Применение дигидрокверцетина на фоне экспериментальной гипергликемии вызывает снижение глюкозы крови, уменьшение уровня реакции перекисного окисления липидов и повышение содержания витамина Е в периферической крови и ткани легкого, а также приводит к положительной динамике структурных изменений в островках поджелудочной железы.

Ключевые слова: **островки поджелудочной железы, гипергликемия, перекисное окисление липидов, дигидрокверцетин.**

L.S. Korneeva, V.A. Dorovskikh, N.P. Krasavina, S.S. Tseluyko

EFFECT OF THE APPLICATION OF DIGIDROQVERTSETIN ON EXPERIMENTAL HYPERGLYCEMIA

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

Summary

The application of digidroqertsetin at the background of experimental hyperglycemia causes reduction in blood glucose, decrease of the level of the reaction of peroxide oxidation of lipids and increase in the content of vitamin E in the peripheral blood and the tissue of lung, and also it leads to the positive dynamics of structural changes in the islets of the pancreas.

*Key word*s: **the islets of the pancreas, hyperglycemia, the peroxide oxidation of lipids, digidroqertsetin.**

Материалы и методы

Работа выполнена на 50 белых крысах-самцах в возрасте 6-7 мес., массой 220-280 г. Интактные животные составили 1 группу. Во 2 и 3 группах вызывали экспериментальную гипергликемию в течение 8 нед. путем ежедневного приема глюкозы: утром перорально в дозе 1,2 г и вечером парантерально (внутрибрюшинно) введением ее раствора в дозе 600 мг/100 г веса. Животным 3 группы ежедневно давали дигидрокверцетин в дозе 2,5 мг/ 100 г веса. Все животные содержались одновременно в условиях одного вивария. Забой осуществлялся путем дислокации шейных позвонков под тиопенталовым наркозом. Поджелудочную железу фиксировали в 10% нейтральном формалине, изготавливали парафиновые срезы с последующей окраской гематоксилином-эозином, гликозаминогликаны выявляли альциновым синим 8 GX по Стидмэну (1950) с контрольной обработкой срезов в растворе тестикулярной гиалуронидазы, нейтральные полисахариды — ШИК-реакцией по Мак-Манусу (1954) с контрольной обработкой срезов альфа-амилазой, В-инсулоциты — альдегид-фуксином по Gable (1955). Островки поджелудочной железы изучали на полутонких и ультратонких срезах. Обработка материала для трансмиссионной микроскопии осуществлялась по методике J.J. Coalson, V.T. Winteret et al. (1986). Активность на ШИК — положительные вещества и гликозаминогликаны — оценивалась после соответствующей окраски, полуколичественно в условных единицах (баллах). Достоверность различия рядов сравнивали с помощью непараметрического критерия Q Розенбаума. На препаратах, окрашенных гематоксилином-эозином, в поле зрения проводили подсчет количества островков, а также число клеток в островке, что позволило разделить их на группы: малые, средние и большие. Уровень глюкозы в периферической крови определяли с 8.00 до 8.30 (натощак) глюкозооксидазным методом на приборе One Touch Basic™ Plus. Интенсивность реакции ПОЛ и уровень антиоксидантной защиты оценивали в крови и в ткани легкого по показателям: гидроперекиси липидов (ГП) определяли методом Л.А. Романовой, И.Д. Стальной (1977) в модификации Е.А. Бородина и соавт. (1992), содержание витамина Е выявляли по методу Р.Ж. Киселевич, С.И. Скварко (1972),

диеновые конъюгаты (ДК) — методом И.Д. Стальной (1972).

Результаты и обсуждения

В ходе эксперимента было выявлено, что уже через 4 нед. эксперимента у животных 2 группы уровень глюкозы повышался до 5,9±0,59 ммоль/л (у интактных 3,1±0,24 ммоль/л). У крыс 3 группы количество глюкозы в этот период составляло 4,48±0,41 ммоль/л. Дальнейшее исследование показало достоверное увеличение уровня глюкозы через 8 нед. у животных 2 группы до 6,4±0,53 ммоль/л по сравнению с 3 группой, где этот показатель был равен 5,2±0,14 ммоль/л.

Гипергликемия способна нарушать баланс свободнорадикального окисления в организме как посредством снижения активности защитных механизмов, так и в результате избыточной активации ПОЛ. В условиях патологии углеводного обмена высокие значения гликемии провоцируют избыточное образование свободных радикалов и оказывают цитотоксическое действие [1, 5]. Если при развитии стойкой гипергликемии мы отметили увеличение в периферической крови и ткани легкого показателей диеновых конъюгатов и гидроперекисей на фоне снижения уровня витамина Е, то при применении дигидрокверцетина была отмечена динамика изменений, свидетельствующая о приближении этих показателей (таблица).

Показатели крови и ткани легкого у интактных и экспериментальных животных

Группа животных	Показатели крови		
	Сыворотка крови		
	ДК (нмоль/мл)	ГП (нмоль/мл)	Витамин Е (мкг /мл)
Интактные	18,6±0,38	21,7±0,42	32,5±0,57
Гипергликемия	81,6±1,04	26,8±1,12	27,8±0,62
Гипергликемия + дигидрокверцетин	68,8±2,03*	28,4±1,4	30,8±0,43*
	Ткань легкого		
Интактные	53,18±0,33	21,1±0,54	42,6±1,08
Гипергликемия	77,4±1,45	35,9±2,1	40,3±0,97
Гипергликемия + дигидрокверцетин	59,8±1,19*	34,8±1,72	45,9±0,41*

Примечание. * — $p<0,01$ по сравнению с показателями данного ряда и ряда животных с гипергликемией.

Несмотря на положительную динамику реакции ПОЛ, в тканях легкого продолжала сохраняться повышенная активность окислительных процессов, о чем можно судить по уровню полученных показателей. Вполне вероятно, что из легкого происходит выход продуктов окисления липидов в общий кровоток. Важную роль в ограничении интенсивности окислительных процессов имеет именно активация системы антиоксидантной защиты.

Морфологическое изучение поджелудочной железы животных с экспериментальной гипергликемией показало достоверное увеличение числа малых островков, состоящих из единичных В-инсулоцитов. Это свидетельствует, вероятно, о процессе новообразования островков из эпителия выводных протоков [3, 5]. Уменьшается число крупных островков, а в их составе большинство клеток имеют признаки вакуолизации и просветления цитоплазмы, а также дистрофически измененные ядра. Уменьшается число секреторных гранул в В-клетках, изменяется их структура, увеличивается ширина электронно-прозрачного ободка между мембраной и осмиофильным содержимым, плотность которого варьирует. Немногочисленные гранулы в В-клетках чаще распределены по всей цитоплазме или же сконцентрированы на одном из полюсов клетки [4].

Толщина капсулы островков возрастает, в ней достоверно увеличивается реакция на ШИК-положительные вещества. В периваскулярной зоне присутствуют пучки разнонаправленных коллагеновых волокон, здесь возрастает количество нейтральных полисахаридов и выявляется умеренная активация реакции на гликозаминогликаны. В результате повышения недоокисленных продуктов в соединительной ткани островков нарастают деструктивные изменения, о чем свидетельствуют усиление фибриллогенеза и накопление ШИК-положительных веществ, что, несомненно, приводит к нарушению кровоснабжения в островках. У животных, которым применяли дигидрокверцетин на фоне гипергликемии, было выявлено достоверное увеличение числа как малых, так и больших островков. Причем большинство из крупных островков состояли из 150,3±10,8 кл. (при гипергликемии их число — 95,1±11,3). Степень вакуолизации и дистрофических изменений в В-клетках островков выражена дортоверно меньше, чем у животных 2 группы. В составе островков при этом присутствует значительное число В-инсулоцитов с увеличенным числом гранул, большинство из которых имеют обычную осмиофильность. Строение эндокриноцитов, входящих в состав островков, указывает на то, что эти клетки находятся в состоянии повышенной функциональной активности. В прослойках соединительной ткани островков и их капсуле повышается содержание гликозаминогликанов и достоверно снижается уровень реакции на ШИК-положительные вещества, особенно в стенке кровеносных сосудов. Таким образом, препарат обладающий антиоксидантными свойствами, в условиях окислительного стресса, с одной стороны, оказывает защитное действие, предупреждая развитие структурных изменений и связанных с ними последствий, с другой стороны — предотвращает чрезмерное напряжение систем, обеспечивающих компенсаторные реакции.

Выводы

1. Введение больших доз глюкозы приводит к развитию стойкой гипергликемии, а также к увеличению уровня реакций ПОЛ и структурным изменениям островков поджелудочной железы.

2. Применение дигидрокверцетина на фоне гипергликемии вызывает снижение уровня глюкозы крови, повышение концентрации витамина Е и уменьшение диеновых конъюгатов в периферической крови и тканях легкого, а также увеличение числа функционально активных В-клеток в островках поджелудочной железы.

Литература

1. Антонова К.В., Недосугова Л.В., Балаболкин М.И. и др. Влияние компенсации углеводного обмена на свободнорадикальное окисление ЛП низкой плотности и активность ферментативной антиоксидантной системы при СД 2 типа // Клин. эндокринология. - 2003. - № 24. - С. 51-54.

2. Горбенко Н.И. Современные аспекты фармакологической коррекции гипергликемии у больных СД (тип 2) // Экспер. и клин. фармакология. - 1999. - Т. 62, № 5. - С. 71-78.

3. Иванова В.Ф., Пузырев А.А. Структурно-функциональные изменения в поджелудочной железе белой крысы при введении глюкозы // Морфология. - 2006. - №1. - С. 67-71.

4. Сахарный диабет: ангиопатии и окислительный стресс [под ред. И.И.Дедова, М.И. Балаболкина, Г.Г. Мамаева и др.]. - М.: Медицина, 2003. - 85 с.

5. Теселкин Ю.О., Жамбалова Б.А., Бабенкова И.В. и др. Антиоксидантные свойства дигидрокверцетина // Биофизика. - 1996. - Т.41. Вып. 3. - С. 620-624.

6. Уильямз Г., Пикап Дж.К. Руководство по диабету [пер. с англ.] - М.: Мед. пресс-информ, 2003. - 248 с.

7. Шестакова М.В. Многокомпонентный подход к лечению сахарного диабета и его осложнений // Терапевт. архив. - 2006. - №10. - С. 33-36.

8. Blostein - Fujii A., Disilivestro R.A., Frid. D. et al. Short term citrus flavonoids supplementation of type II diabetic women: no effect on lipoprotein oxidation tendencies // Press Radic. Res. - 1999. - № 30. - P. 315-320.

9. Lipsett M., Finegood D.T. Beta-cell neogenesis during prolonged hyperglycemia in rats // Diabetes. - 2002. - Vol. 51, №6. - P. 1834-1841.

10. Varma S.D., Mizuno A., Kinoshita J.H. Diabetic cataracts and flavonoids // Science. - 1977. - №195. - P. 205-206.

Координаты для связи с авторами: Корнеева Л.С. e-mail agma@amur.ru

❑❑❑

УДК 616.36 - 091.8 : 617 - 001.32 - 092

Е.С. Лукьянова

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ЦИТОЛИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПЕЧЕНИ В ДИНАМИКЕ ПОСТКОМПРЕССИОННОГО ПЕРИОДА СИНДРОМА ДЛИТЕЛЬНОГО СДАВЛЕНИЯ

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

В последние десятилетия в России, как и во всем мире, отмечалась тенденция к росту количества чрезвычайных ситуаций (природные, техногенные, социальные и другие катастрофы), сопровождавшихся значительным числом человеческих жертв [5]. В патогенезе синдрома длительного сдавления (СДС), наряду с острой почечной недостаточностью, важная роль принадлежит нарушениям функции печени [3, 5, 6]. Поскольку одним из основных патогенетических факторов СДС является токсемия [7], большая нагрузка ложится на печень, на ее детоксицирующую функцию, что послужило поводом для исследования функционального состояния этого органа центрального гомеостазирования. Л.М. Небольсина [8] указывает на раннее вовлечение печени в патологический процесс при синдроме длительного сдавления.

Цель исследования — выявить морфологические и биохимические особенности проявлений цитолитического синдрома в различные периоды экспериментального синдрома длительного сдавления.

Материалы и методы

Материалом послужили экспериментальные животные — 85 крыс-самцов породы Вистар массой 180-200 г в возрасте 5-6 мес. Моделировали синдром длительного сдавливания средней степени тяжести [7]. Забор материала проводился под эфирным наркозом в соответствии с международными требованиями гуманного отношения к животным. Интактные крысы составили 1 группу; крысы с синдромом длительного сдавливания средней степени тяжести — 2 группу. Исследования проводили в 1, 3, 7, 14 сут после декомпрессии. Исследовали сыворотку и плазму крови, лимфу. Для количественного определения свободных жирных кислот, малонового диальдегида, АСТ крови использовали наборы реактивов «Новохол» ЗАО «Вектор-Бест», «Biosub TG» («Biocon», Германия). Метод определения сложных эфиров жирных кислот под воздействием гидроксиламина переводили в гидроксамовую кислоту, образующую окрашенные соли с соединениями железа, которые фотометрировали. Определение МДА проводили в соответствии с общепринятой методикой. Концентрацию продуктов ПОЛ выражали в наномолях на литр, принимая молярный коэффициент экстинции равным $1{,}56\times10^5\times М^{-1}\times см^{-1}$ [2]. Для целей светооптической микроскопии на санном микротоме готовили срезы толщиной 5-6 мкм, окрашивали гематоксилином Майера и