

ВПЛИВ АМІНОКИСЛОТ НА СТАН ОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Анісімова М. С., Кононенко Н. М.

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
kononenkon76@gmail.com*

Вступ. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2019 році у світі було близько 463 мільйонів дорослих (у віці 20-79 років) з діабетом. При цьому майже 90% припадає на хворих із цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу). Ще більш тривожним є прогноз ВООЗ, згідно з яким до 2045 року кількість людей з діабетом збільшиться до 700 мільйонів. Захворюваність вища серед осіб похилого віку. За прогнозом американських експертів, у разі збільшення середньої тривалості життя до 80 років кількість хворих на ЦД 2 типу в США становитиме більш ніж 17% усього населення. Населення України також невпинно старішає. Геронтологи вважають, що через 25 років практично кожний третій житель країни буде старшим за 60 років. Це означає, що в найближчі десятиліття ЦД 2 типу може стати ще більш поширеним, що наголошує на важливості продовження досліджень і розроблення нових методів лікування та запобігання цьому захворюванню.

В основі патогенезу ЦД 2 типу лежать два головних чинники – інсулінорезистентність і відносний дефіцит інсуліну, тобто щонайменше два види генетичних дефектів. Дефекти першого виду викликають інсулінорезистентність або ожиріння, яке приводить до інсулінорезистентності. Дефекти другого виду стають причиною зниженої секреторної активності β -клітин або їх нечутливості до гіперглікемії. Сьогодні невідомо, який із дефектів первинний. Концентрація інсуліну в крові хворих часто буває досить високою, спостерігається гіперінсулінемія, яку можна розглядати як компенсаторну у відповідь на нечутливість тканин до інсуліну. Також однією з найважливіших ланок у патогенезі ЦД 2 типу та його ускладнень вважається окисний стрес і його прямий наслідок – інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Доведено, що ЦД 2 типу – це вільнорадикальна патологія. Ступінь вираженості окисного стресу тісно пов'язаний з ослабленням ферментативної антиоксидантної системи (АОС), тривалістю захворювання та ступенем декомпенсації вуглеводного обміну

Крім синтетичних препаратів для лікування ЦД 2 типу досить широко використовуються різноманітні засоби природного походження - як у вигляді функціональних харчових продуктів (із сировини – джерел інсуліну, листя чорниці та мучниці, лушпиння квасолі тощо) так і у вигляді лікарських засобів – на фармацевтичному ринку України зареєстрований єдиний рослинний препарат для терапії ЦД 2 типу – збір "Арфазетин".

Вибір листя журавлини великоплідної, як сировини для одержання поліфенольного екстракту, обумовлений значним вмістом у ньому фенольних сполук (простих фенолів, гідроксикоричних кислот, зокрема - галової та хлорогенової кислот, флавоноїдів, аскорбінової кислоти).

Різносторонній науковий інтерес останнім часом прикутий до сірковмісної амінокислоти таурин. Доведено надмірне виведення таурину з організму при різних станах і порушеннях обміну.

Відомо, що чимало захворювань сприяють розвитку дефіциту L-аргініну. Встановлена роль дефіциту L-аргініну в патогенезі ЦД 2 типу та його ускладнень.

Гліцин є замінною амінокислотою і у здорових молодих людей при повноцінному харчуванні надходить до організму та синтезується у достатніх кількостях. Разом з тим, у хворих на ЦД, як правило, спостерігається дефіцит гліцину в крові.

Метою цього дослідження було вивчення впливу фітокомпозиції на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот (L-аргінін, таурин, гліцин) на стан оксидантно-прооксидантного гомеостазу підшлункової залози за первинної інсулінорезистентності.

Матеріали та методи. Сухий спиртовий екстракт з листя журавлини великоплідної з додаванням амінокислот отримано на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету під керівництвом професора Кошового О.М. В одержаному сухому екстракті з листя журавлини великоплідної міститься не менше 10 % фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту, не менше 5 % гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту та не менше 2 % флавоноїдів у перерахунку на рутин.

Для відтворення первинної інсулінорезистентності використовували стероїдну модель шляхом підшкірного введення щурам дексаметазону в дозі 0,125 мг/кг протягом 13 діб. Використовували такі групи тварин: 1 група – інтактний контроль (ІК); 2 група – тварини контрольної патології (КП); 3 група – тварини, яким на тлі патології вводили фітокомпозицію (ФК) у дозі 100 мг/кг, 4 група - тварини, яким на тлі патології вводили фітозбір «Арфазетин» в дозі 18 мл/кг.

Інтенсифікацію вільнорадикальних процесів оцінювали за кількісним вмістом в гомогенаті підшлункової залози (ПЗ) активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) та дієнових кон'югантів (ДК) з використанням загальноновизнаних методик. У кожному зразку гомогенату тканин визначали показники, що характеризують стан системи антиоксидантного захисту, зокрема активність супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ), глутатіонпероксидази (ГП) та вмістом відновленого глутатіону (ГлВ). Активність СОД в гомогенаті тканин визначали за методом McCord and Fridovich. Активність КАТ визначали по зменшенню H_2O_2 . Глутатіонпероксидазу (ГП) визначали за методом Hafemann et al. Вміст ГлВ визначали згідно методу Moron MS et al.

Статистичну обробку результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням пакетів Excel та Statistica 6.0 for Windows. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Гіперглікемічний стан, викликаний ін'єкціями дексаметазону, призводив до підвищення рівнів окислювальних маркерів, таких як ТБК-АП та ДК, а також зниження активності антиоксидантних ферментів.

Розвиток експериментальної патології супроводжувався активацією процесів ПОЛ і виснаженням системи антиоксидантного захисту в клітинах ПЗ. Так, встановлено, що в гомогенатах тканини ПЗ тварин групи КП вміст як первинних, так і кінцевих продуктів ПОЛ – ДК та ТБК-АП був підвищений у 2,1 та 1,8 рази відповідно. Рівень ГлВ знизився в 2,8 рази, що, очевидно, пов'язано з його використанням у процесі інактивації активних форм кисню (АФК), а також зниженням активності ГП. Встановлено, що в тканині ПЗ щурів групи КП активність ферментів першої лінії антиоксидантного захисту – КАТ та СОД – зменшилася у 1,5 та 1,9 рази, відповідно. Введення ФК тваринам з КП пригнічувало процеси ПОЛ ліпідів і підсилювало антиоксидантний захист клітин ПЗ. Вміст ДК та ТБК-АП зменшився у 1,7 рази та 1,6 рази, відповідно відносно групи КП. Вміст ГлВ під дією ФК відновився майже до початкових значень, що, мабуть, було зумовлено не лише пригніченням оксидативного стресу, а й активацією ГП. Активності КАТ та СОД зросли в 1,4 та 1,6 рази порівняно з групою КП.

За впливом на досліджені показники досліджувана ФК перевищувала активність препарату порівняння – фітозбору «Арфазетин».

Численні експериментальні дані підтверджують розвиток оксидативного стресу як одного з наслідків хронічної гіперглікемії. У зв'язку з цим важливою є оцінка показників, які вказують на розвиток оксидативного стресу та відповідь системи антиоксидантного захисту клітин. Результати експерименту, які виявили накопичення ТБК-АП і ДК в гомогенаті ПЗ, свідчать про інтенсифікацію утворення АФК. Введення тваринам ФК істотно пригнічувало ПОЛ та стимулювало активність ферментів антиоксидантного захисту. Так, пригнічення оксидативного стресу є результатом присутності галової кислоти та флавоноїдів у складі ФК. Підвищений рівень ГлВ може підтримуватися наявністю амінокислоти гліцину, яка бере участь у його синтезі. Гліцин перешкоджає глюкозозалежній індукції автокаталітичних процесів: збільшує секрецію інсуліну і знижує глюконеогенез у печінці, що має сприяти нормалізації метаболізму на ранніх етапах захворювання.

Важливо відзначити, що оксидативний стрес відіграє ключову роль у дисфункції β-клітин і резистентності до інсуліну. Взагалі відомо, що пригнічення оксидативного стресу може бути показаною терапевтичною мішенню для лікування так званої «токсичності глюкози», яка виникає при цукровому діабеті 2 типу.

Висновки. Отже, отримані дані свідчать про наявність у розробленого екстракту з листя журавлини та амінокислот антиоксидантних властивостей, тому є важливим продовження досліджень з метою створення нового препарату для розширення асортименту антидіабетичних засобів.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність, поліфеноли, листя журавлини, амінокислоти.