
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Виноградов А.А., Андреева И.В., Авад Али Риядх, 2015

УДК 616.127-02:616.379-008.64]:615.015

ВЛИЯНИЕ АЛКИЛСЕЛЕНОНАФТИРИДИНА НА РАЗВИТИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

А.А. ВИНОГРАДОВ¹, И.В. АНДРЕЕВА¹, АВАД АЛИ РИЯДХ²

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Рязань (1)

Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко, г. Луганск (2)

THE INFLUENCE OF ALKYLSELENONAFTIRIDIN ON THE DEVELOPMENT OF DIABETIC CARDIOMYOPATHY IN STREPTOZOTOCIN DIABETES

A.A. VINOGRADOV, I.V. ANDREEVA, AWAD ALI RIYADH

Ryazan State Medical University, Ryazan (1)

Luhansk National University named after Taras Shevchenko, Lugansk (2)

Исследование проведено на крысах линии Wistar, у которых моделировали стрептозотоциновый сахарный диабет без и на фоне ведения алкилселенонафтиридина. Установлено, что при развитии стрептозотоцинового сахарного диабета у животных формируются признаки диабетической кардиомиопатии. Введение алкилселенонафтиридина при экспериментальном сахарном диабете оказывало позитивное влияние на морфофункциональные и биохимические показатели, которые имели отношение к анализу выраженности признаков диабетической кардиомиопатии. Следует отметить, что введение алкилселенонафтиридина не предотвращало, но понижало негативные последствия стрептозотоцинового сахарного диабета.

Ключевые слова: стрептозотоциновый сахарный диабет, диабетическая кардиомиопатия, алкилселенонафтиридин.

The study was conducted on Wistar rats, which streptozotocin-induced diabetes mellitus was modeled without and in the background of injection of alkylselenonaftiridin. It is established that the symptoms of diabetic cardiomyopathy in animals are formed during the development of streptozotocin-induced diabetes. The introduction of alkylselenonaftiridin experimental diabetes had a positive impact on the morphological and biochemical indicators that were relevant to the analysis of the severity of symptoms of diabet-

ic cardiomyopathy. It should be noted that the introduction of alkylselenonaftiridinnot prevented, but reduced the negative effects of streptozotocin-induced diabetes.

Keywords: streptozotocin diabetes, diabetic cardiomyopathy, alkylselenonaftiridin.

Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из актуальных медико-биологических проблем. В настоящее время СД приравнивается к «неинфекционной эпидемии XXI века» в связи с его огромной распространенностью, а также с наиболее ранней из всех хронических заболеваний инвалидизацией больных и высокой смертностью. По летальности СД занимает 3-е место после сердечно-сосудистой патологии и онкологических заболеваний, забирая ежегодно более 300 тысяч жизней. СД опасен развитием вторичных осложнений. При СД наблюдается большой риск развития диабетических кардиомиопатии (КМП) и энцефалопатии, ретинопатии и нефропатии [1, 2, 3]. Есть данные о формировании грубых морфофункциональных изменений в гипоталамо-нейрогипофизарной системы неполовозрелых крыс при экспериментальном СД [4].

Известно, что патологические процессы, вызванные эндогенной интоксикацией, сопровождаются инициацией свободнорадикальных процессов. Диабету присущ выраженный окислительный стресс [5-9]. Это обуславливает актуальность исследований, направленных на изучение действия антиоксидантов при развитии СД. Однако на сегодняшний день недостаточно изучена роль веществ, содержащих селен, в повышении толерантности миокарда при СД и понижении риска развития диабетической КМП.

Цель исследования

В эксперименте на животных изучить влияние алкилселенонафтириди-

на (АСНР) на формирование диабетической КМП при моделировании стрептозотоцинового сахарного диабета (ССД).

Материал и методы

Исследование проведено в осенне-зимний период на 92 крысах самцах линии Wistar массой 220-280 г, которых содержали на стандартном рационе вивария. Часть животных (23 крысы) составили контрольную группу. У животных опытной группы (69 крысы) моделировали ССД. Все животные опытной группы были распределены в три подгруппы по 23 крыс в каждой. Животным первой подгруппы (1-ОПГ) ССД моделировали без введения АСНР (вещество под № 7498352 в справочнике Бейльштейна), животным второй подгруппы (2-ОПГ) АСНР начали вводить на 21 сутки от начала эксперимента, а животным третьей подгруппы (3-ОПГ) АСНР начали вводить с первых суток эксперимента.

Для моделирования ССД животным опытной группы внутрибрюшинно натошак один раз в неделю вводили стрептозотозин (2-дезоксиметил-нитрозомочевина-глюкозопираноза, SIGMA США), разведенный в 0,5 мл 0,1М цитратного буфера, из расчета 25 мг/кг [10] в течение 50 суток.

В сыворотке крови животных контрольной и опытной групп определяли: уровень глюкозы (Гл.) и фруктозамина (ФА); активность аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) с вычислением коэффициента де Ритиса (АСТ/АЛТ); активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и щелочной фосфатазы (ЩФ); уровень общего холестерина

(ОХ), триглицеридов (ТГ) и гликопротеидов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности; активность каталазы (АК) и уровень церулоплазмина (ЦП). Проводили запись ЭКГ. Выполняли раздельное взвешивание желудочков сердца с определением уровня общей воды (УОВ) в миокарде правого (ПЖС) и левого (ЛЖС) желудочков сердца. Изучали гистоструктуру миокарда на срезах, окрашенных гематоксилином - основным фуксином - пикриновой кислотой (ГОФП). Морфологическое описание и фотографии делали с помощью микроскопа Delta-optical (Китай).

Содержание крыс и уход за ними (включая анестезиологическое обеспечение и эвтаназию) осуществляли с соблюдением принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных», которые используются для экспериментальных и других научных целей. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью лицензионной компьютерной программы Microsoft Excel 2007.

Результаты и их обсуждение

В процессе исследования было установлено, что масса тела животных контрольной группы была в $1,209 \pm 0,033$ раза при $p < 0,01$ больше исходной ($R_{\text{Контр.}} \pm r = 0,802 \pm 0,149$ при $p < 0,05$), у животных 1-ОПГ – в $1,473 \pm 0,083$ раза, 2-ОПГ – в $1,367 \pm 0,091$ раза и 3-ОПГ – в $1,231 \pm 0,098$ раза. Динамика абсолютной массы ЛЖС и ПЖС практически не зависела от УОВ в миокарде.

После 20-суточного эксперимента у животных 1-ОПГ в ЛЖС повышался УОВ относительно экспозиционного контроля на $1,0 \pm 0,27\%$, у животных 2-ОПГ – на $1,1 \pm 0,34\%$ и у животных 3-ОПГ – на

$0,9 \pm 0,3\%$; через 40-к суток – на $1,5 \pm 0,48\%$, $0,8 \pm 0,23\%$ и $0,9 \pm 0,41\%$ соответственно. После 60-суточного эксперимента у животных 1-ОПГ и 2-ОПГ УОВ повышался на $1,81 \pm 0,018\%$ и $1,13 \pm 0,003\%$, а у животных 3-ОПГ – понижался на $0,09 \pm 0,038\%$. В ПЖС после 20-суточного эксперимента у животных 1-ОПГ УОВ повышался на $0,2 \pm 0,05\%$, 40-суточного – на $1,01 \pm 0,4\%$ и 60-суточного – на $0,5 \pm 0,02\%$. У животных 3-ОПГ на 20-е и 40-е сутки УОВ повышался на $0,8 \pm 0,12\%$ и $0,3 \pm 0,08\%$ соответственно, а после 60 суток – понижался на $0,3 \pm 0,45\%$.

Изменение ЛЖС и ПЖС в перерасчете на 100 г массы животного (ЛЖС-100 и ПЖС-100) показало, что у животных контрольной группы ЛЖС-100 и ПЖС-100 после 60-суточного наблюдения повышались на $7,62 \pm 5,64\%$ и $25,79 \pm 5,64\%$, у животных 1-ОПГ – на $19,53 \pm 3,91\%$ и $78,29 \pm 4,30\%$, у животных 2-ОПГ – на $10,76 \pm 3,27\%$ и $52,84 \pm 7,64\%$, а у животных 3-ОПГ – $11,61 \pm 5,79\%$ и $36,20 \pm 14,01\%$ соответственно.

Оказалось, что колебание УОВ не имело практического значения в изменении массы миокарда ЛЖС-100 и ПЖС-100.

В этой связи можно считать, что гипертрофия миокарда желудочков сердца являлась следствием развития ССД, который вызывал ишемию миокарда на фоне венозного полнокровия. На гистологических срезах желудочков сердца при окраске ГОФП были выявлены более (у животных 1-ОПГ и 2-ОПГ вплоть до 40-суточного эксперимента) и менее (у животных 3-ОПГ) выраженные фуксинофильные очаги, указывающие на ишемию миокарда. Оказалось, что в ПЖС изменения были выражены больше, чем в ЛЖС.

На ЭКГ у животных с ССД были признаки дистрофических изменений в миокарде (синусовая тахикардия, понижение электрической активности сердца с де-

формацией зубцов P и R, изменение продолжительности сегментов P-Q и S-T с выраженной депрессией сегмента S-T, который имел восходящую конфигурацию к положительному зубцу T). При введении АСНР тенденция к изменению параметров ЭКГ сохранялась, но в меньшей степени выраженности. Эти изменения были классифицированы как транзиторная ишемия с начальными признаками диабетической КМП.

Морфофункциональные показатели качественных и количественных показателей миокарда желудочков сердца животных опытных групп указывали на более (1-ОПГ и 2-ОПГ) или менее (3-ОПГ) выраженные признаки диабетической КМП. Причем, в ПЖС они были выражены больше, чем в ЛЖС. Установлено, что применение АСНР оказывало позитивное влияние на адаптацию миокарда желудочков сердца к ССД, но полностью не нивелировало признаков диабетической КМП.

При сравнении данных биохимических исследований у животных контрольной группы были выявлены колебания от усредненных показателей, которые, по-видимому, были связаны с неодинаковым функциональным состоянием животных, вводимых в эксперимент, и возрастными изменениями. Но они не выходили за пределы физиологической нормы.

Анализ динамики уровня глюкозы (Гл.) и фруктозамина (ФА) в сыворотке крови при развитии ССД без и на фоне введения АСНР показал, что к 20-суточной экспозиции эксперимента происходило повышение уровня Гл. и ФА у животных всех опытных подгрупп. После начала введения АСНР на 21-е сутки животным 2-ОПГ уровень Гл. и ФА незначительно снижался, но в меньшей степени, чем у животных 3-ОПГ. К 60-м суткам уровень Гл. и ФА у животных 3-ОПГ был меньше

показателей, определенных у животных 2-ОПГ, на $1,13 \pm 0,42$ ммоль/л (на $12,6 \pm 0,04\%$) и $26,68 \pm 11,61$ мкмоль/л (на $11,2 \pm 0,04\%$). Из приведенного видно, что АСНР оказывал позитивное влияние на механизмы адаптации организма при ССД, что проявлялось понижением уровня Гл. и ФА.

При развитии ССД активность аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) повышалась. Известно, что повышение активности аминотрансфераз является достоверным маркером повреждения печени. Однако повышение активности АЛТ более специфично для поражения печени, а АСТ, кроме печени, содержится практически во всех органах и, в частности, в сердце. Вследствие этого повышение АСТ не всегда специфично для поражения печени. Поэтому значение имело соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса). Оказалось, что АСТ/АЛТ оставалось повышенным у всех животных опытной группы. К 60-м суткам АСТ/АЛТ у животных 3-ОПГ имело меньшее значение, чем у животных 1-ОПГ, на $0,36 \pm 0,17$ у.е. (на $30,2 \pm 0,03\%$). Несмотря на то, что введение АСНР оказывало положительное влияние на динамику аминотрансфераз, коэффициент де Ритиса оставался к 60-м суткам у животных 3-ОПГ достаточно высоким (до $1,27 \pm 0,28$ у.е.), что предполагало дистрофические изменения в миокарде желудочков сердца.

Динамика активности ЩФ у животных 1-ОПГ и до 20-х суток 2-ОПГ выражалась в повышении активности фермента на 27,7-35,5%. У животных 2-ОПГ после введения АСНР активность ЩФ снижалась, но оставалась выше контрольного показателя на $30,7 \pm 0,4\%$ на 40-е сутки и на $23,5 \pm 10,7\%$ к 60-м суткам. Введение АСНР животным 3-ОПГ снижало активность фермента к 20-м суткам на $22,1 \pm 0,07\%$, 40-м – на $15,0 \pm 0,07\%$ и 60-м – на $12,9 \pm 0,05\%$.

Динамика активности ЛДГ при моделировании ССД указывала на ранние и поздние сроки наблюдения на наличие изменений в сердце. Введение АСНР оказывало позитивное влияние на динамику фермента. В сравнении с контролем активность ЛДГ в сыворотке крови животных опытных подгрупп по качественным показателям была сравнима, но по количественным были различия. Большие отклонения были у животных 1-ОПГ, меньшие – у животных 3-ОПГ.

При анализе показателей липидного обмена были выявлены ключевые моменты влияния ССД на динамику ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП. Оказалось, что уровень ОХ у животных 1-ОПГ повышался вплоть до 40-х суток, а к 60-м – незначительно понижался. У животных 2-ОПГ и 3-ОПГ уровень ОХ повышался до 20-х суток эксперимента. У животных 3-ОПГ к 20-суточной экспозиции эксперимента он был значительно ниже, чем у животных 2-ОПГ, у которых уровень ОХ практически был одинаковым с животными 1-ОПГ. К 40-м и 60-м суткам происходило понижение показателя (больше у животных 3-ОПГ). Была выявлена практически одинаковая динамика показателей уровня ТГ и ОХ.

Уровень ЛПВП у животных опытной группы понижался до 20-х суток эксперимента, а затем повышался вплоть до 60-суточной экспозиции эксперимента, но оставался значительно ниже контроля. Большая разница изменения в сравнении с контрольными показателями была у животных 1-ОПГ и 2-ОПГ. Динамика уровня ЛПНП и ЛПОНП до 20-х суток указывала на повышение показателя (больше у животных 1-ОПГ и 2-ОПГ), а к 40-м и 60-м суткам было выявлено понижение (больше у животных 3-ОПГ). Во всех случаях уровень липопротеидов был выше экспозиционного контроля.

У животных 1-ОПГ моделирование ССД являлось причиной повышения активности каталазы (АК) в сыворотке крови до 20-х суток эксперимента с последующим понижением. Тем не менее, АК оставалась выше контроля (после 20-суточного эксперимента на $130,29 \pm 25,28\%$, 40-суточного – на $128,42 \pm 40,42\%$ и 60-суточного – на $112,64 \pm 43,56\%$). У животных 2-ОПГ после 20-суточного эксперимента АК была выше контроля на $134,77 \pm 20,89\%$, после 40-суточного – на $110,04 \pm 17,44\%$ и после 60-суточного – на $67,91 \pm 11,62\%$. У животных 3-ОПГ – на $67,84 \pm 8,84\%$, $56,49 \pm 13,64\%$ и $34,63 \pm 16,31\%$ соответственно.

Уровень ЦПв сыворотке крови у животных 1-ОПГ повышался до 40-суточной экспозиции эксперимента, а затем к 60-м суткам понижался в $1,118 \pm 0,033$ раза. Во все сроки наблюдения уровень ЦП в сыворотке животных 1-ОПГ был выше контроля (после 20-суточного эксперимента на $12,31 \pm 5,95\%$, 40-суточного – на $15,95 \pm 4,56\%$ и 60-суточного – на $9,11 \pm 7,36\%$).

У животных 2-ОПГ после 20-суточного эксперимента уровень ЦП был выше контроля на $9,46 \pm 5,50\%$. К 40-м и 60-м суткам он понижался, но оставался выше контроля на $7,35 \pm 1,69\%$ и $4,85 \pm 4,52\%$ соответственно. У животных 3-ОПГ к 20-м суткам он был выше контроля на $5,22 \pm 3,89\%$, к 40-м – на $3,96 \pm 1,68\%$ и к 60-м – на $3,41 \pm 1,41\%$.

Анализ результатов проведенного исследования указывал на существенную роль окислительного стресса при развитии ССД. Динамика АК и уровня ЦП свидетельствовала об активизации антиоксидантной защиты на ранних этапах развития ССД, что проявлялось подъемом активности этих антиоксидантов. На поздних

этапах развития ССД были явления угнетения активности фермента, а понижение уровня ЦП, по-видимому, было связано не только с истощением антиоксидантной защиты, но и с изменениями в печени при ССД, которые влияли на синтез белка, что требует отдельных исследований. АСНР, как вещество с высокой антиоксидантной активностью, повышал антиоксидантную защиту, что проявлялось позитивными тенденциями в улучшении морфофункциональных и биохимических показателей.

Выводы

В процессе исследования было установлено, что при развитии ССД формируются признаки диабетической КМП. Это проявлялось гистоструктурными изменениями в миокарде, изменениями ЭКГ и биохимических показателей. Гистоструктурные изменения сопровождались появлением более (1-ОПГ) или менее (2-ОПГ после 20-суточного эксперимента и 3-ОПГ) выраженных очагов ишемического поражения и венозного полнокровия в миокарде желудочков сердца и специфических изменений ЭКГ. Динамика биохимических исследований сыворотки крови выявила повышение коэффициента де Ритиса, активности ЛДГ, дисбаланс липидного комплекса и депрессию антиоксидантов. Введение АСНР при ССД оказывало позитивное влияние на морфофункциональные и биохимические показатели, которые имели отношения к анализу выраженности признаков диабетической КМП. Следует отметить, что введение АСНР не предотвращало, но понижало негативные последствия ССД.

Литература

1. Волчегорский И.А. Предикторы диабетической энцефалопатии / И.А. Вол-

чегорский, Н.В. Местер, О.Г. Зотова // Журн. неврологии и психиатрии. – 2006. – № 9. – С. 12-16.

2. Науменко В.Г. Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету / В.Г. Науменко // Міжнар. ендокринолог. журн. – 2006. – №1. – С. 55-60.

3. Vascular complication so diabetes/ [R. Donnelly, A.M. Emslie-Smith, I.D. Gardner, A.D. Morris] // BMJ. – 2000. – Vol. 15 (320). – P. 1062-1066.

4. Дубинина И.И. Оценка качества жизни и корреляции углеводного обмена, гормонального спектра у больных сахарным диабетом 2 типа с первичным гипотиреозом, осложненным дистальной нейропатией / И.И. Дубинина, О.М. Урясьев, Т.В. Карапыш // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2011. – № 4. – С. 99-103.

5. Журавская О.Я. Морфофункциональные изменения гипоталамо-нейрогипофизарной системы неполовозрелых крыс при стрептозотоциновом диабете / О.Я. Журавская // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – № 1. – С. 24-30.

6. Балаболкин М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремская. – М.: Медицина, 2005. – 512 с.

7. Занозина О.В. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие патогенетические механизмы токсичности / О.В. Занозина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // СТМ. – 2010. – № 3. – С. 104-112.

8. Конторщикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии / К.Н. Конторщикова. – Н. Новгород, 2000. – 23 с.

9. Николаевский В.А. Влияние селеноорганического препарата «селекор» на

некоторые показатели ПОЛ-АОЗ крыс с аллоксановым сахарным диабетом / В.А. Николаевский, А.А. Сильченко, В.И. Беляев // Вестник ВГУ, серия: химия. Биология. Фармация. – 2013. – № 1. – С. 195-199.

10. Урясьев О.М. Влияние ожирения на клиничко-функциональные показатели и эффективность противоастматической терапии у больных бронхиальной астмой / О.М. Урясьев, Ю.А. Панфилов // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2013. – № 4. – С. 79-88.

11. Шатинская-Мыщик И.С. Влияние заместительной гормональной терапии тиреоидными гормонами на диастолическую функцию левого желудочка у больных с субклиническим гипотиреозом / И.С. Шатинская-мыщик // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2014. – № 4. – С. 69-81.

12. Oxidative stress: pathological conditions and diseases / E.B. Menshchikova [et al.]. – Novosibirsk: ARTA, 2008. – 284 p.

13. Yang H. Human beta-cells are exceedingly resistant to streptozotocin in vivo / H. Yang, J.R. Wright // Endocrinology. – 2002. – Vol. 143(7). – P. 2491-2495.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Виноградов Александр Анатольевич – д.м.н., проф. кафедры ангиологии, сосудистой, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: alexanvin@yandex.ru

Андреева Ирина Владимировна – д.м.н., проф. кафедры хирургии с курсом эндохирургии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru

Авад Али Риядх – аспирант кафедры анатомии, физиологии человека и животных ГЗ «Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко», г. Луганск.