

ВПЛИВ ТАУРИН-ВМІСНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОКСИДАНТНИЙ СТАТУС ОВАРІЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Звягіна Т. С.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Метаболічний синдром (або синдром інсулінорезистентності) є комплексом гормонально-метаболічних порушень, до складу якого входять інсулінорезистентність, гіперглікемія, гіперінсулінемія, дисліпідемія, абдомінальне ожиріння, гіпертензія, глюкозурія, мікроальбумінурія, ендотеліальна дисфункція, прозапальний та протромбічний стани. Кожен з цих компонентів є незалежним чинником ризику розвитку кардіо-васкулярних захворювань, тоді як їх сполучення в однієї особи підвищує даний ризик значно більшою мірою, ніж можна очікувати від суми складових [1].

Нещодавно було встановлено, що дефіцит естрогенів в постменопаузальному періоді у жінок є додатковим чинником, що сприяє розвитку атерогенних процесів та ішемічної хвороби серця. Це стало підґрунтям для впровадження спеціального терміну «постменопаузальний метаболічний синдром» [2].

Відомо, що одним із провідних механізмів патогенезу інсулінорезистентності, центральної ланки метаболічного синдрому, є оксидативний стрес, що обґрунтовує доцільність використання антиоксидантів з метою попередження або пригнічення розвитку даного синдрому [3]. В зв'язку з цим привертає увагу препарат рослинного походження «Кратал», основним ком-

понентом якого є природний антиоксидант таурин.

Таурин — (2-аміноетансульфонова кислота) — вільна амінокислота, присутня в цитозолі клітин майже всіх органів ссавців. Основна кількість таурину надходить до організму з їжею, але він також може синтезуватися з цистеїну за участі декарбоксилази цистеїнсульфонилової кислоти [4].

Відомо, що таурин не є прямим сквенджером класичних активних форм кисню (супероксиданіону, гідроксильного радикалу, перекису водню), але пригнічує генерацію оксидантів та відновлює запас природних антиоксидантів. Також встановлено, що його протекторна дія щодо розвитку оксидативного стресу може реалізуватися в прямій детоксикації гіпохлорної кислоти, в результаті взаємодії з якою утворюється менш токсичний продукт — таурин-хлорамін. Останній, в свою чергу, виказує проти-запальні властивості, інгібуючи продукцію фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкінів-6 та 8 [5]. Окрім того, до біологічних ефектів таурину належить модуляція транспорту іонів, стабілізація мембрани, осморегуляція, кон'югація жовчних кислот, модуляція нейротрансмісії, антиагрегаційна активність. Відомо, що таурин позитивно впливає на глюкозний гомеостаз, стимулюючи секрецію інсуліну та посилюючи чутливість

периферичних тканин до нього, результатом чого є зниження гіперглікемії. Встановлено, що при використанні цієї амінокислоти за умов діабету знижується розвиток кардіоваскулярних ускладнень за рахунок поліпшення ліпідного профілю та ендотеліальної функції, зниження артеріального тиску, антиатеросклеротичної та протизапальної дії [6].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на 24 статевозрілих щурах популяції Вістар. Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двосторонньої оваріектомії під легким ефірним наркозом [7]. Метаболічний синдром індукували 16-тижневим утриманням оваріектомованих тварин на високожировій дієті (ВЖД), в якій білки, вуглеводи, жири складали, відповідно, 4,9; 26,4 та 68,8% від загальних калорій. Щури контрольної групи перебували на стандартній дієті віварію, яка містила білки, вуглеводи, жири (15,0, 81,1, 3,9%, відповідно, від загальних калорій) [8].

В якості таурин-вмісного препарату використовували «Кратал» (АТ НВЦ «Борщівський хіміко-фармацевтичний завод»), який вводили протягом 8 тижнів перорально за допомогою зонду у вигляді водної суспензії в дозах 100 та 300 мг таурину на кг маси тіла через 8 тижнів від початку експерименту. Контрольна група за аналогічною схемою отримувала плацебо. Експериментальні тварини були розподілені на чотири групи:

Враховуючи вищевказане, метою роботи, що подається, було дослідження впливу таурин-вмісного препарату на інтенсивність перекисного окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи захисту в сироватці крові та серці щурів із синдромом інсулінорезистентності на тлі гіпоестрогенії.

- 1 група — інтактний контроль;
- 2 група — оваріектомія + ВЖД + плацебо;
- 3 група — оваріектомія + ВЖД + таурин в дозі 100 мг/кг маси тіла;
- 4 група — оваріектомія + ВЖД + таурин в дозі 300 мг/кг маси тіла.

Виразність оксидативного стресу оцінювали за концентрацією дієнових кон'югатів (ДК) у сироватці крові та гомогенаті серця [9]. Стан антиоксидантної системи захисту характеризували за вмістом відновленого глутатіону (ВГ) [10], а також за активністю ферментів — супероксиддисмутази (СОД) [11] і каталази [12].

Статистичний аналіз отриманих даних проводили методами варіаційної статистики. Для визначення характеру розподілу даних використовували критерій Шапіро-Уїлка. У разі нормального розподілу проводили дисперсійний аналіз ANOVA, для множинного порівняння використовували критерій Н'юмана-Кайлса [13]. Дані наведено як $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що вживання їжі з високим вмістом насичених жирів та зменшення фізичних навантажень призводять до підвищення окиснення жирних кислот та розвитку оксидативного стресу, який, в свою чергу, індукує інсулінорезистентність — головну ланку патогенезу метаболічного синдрому [14].

Оцінка інтенсивності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у сироватці крові щурів показала, що концентрація його первинних продуктів (ДК) в оваріектомованих тварин,

яких утримували на ВЖД, підвищується (табл. 1).

Встановлено, що введення таурин-вмісного препарату, як в дозі 100, так і 300 мг/кг маси тіла, нормалізує концентрацію ДК у сироватці крові експериментальних тварин, що підтверджує його антиоксидантний ефект. Визначення активності СОД у сироватці крові не виявило статистично значущих змін в жодній з експериментальних груп (див. табл. 1).

Вплив таурин-вмісного препарату на показники оксидантного статусу в сироватці крові оварієктомованих щурів, яких утримували на високожировій дієті (n = 6)

| Група | Концентрація ДК, мкмоль/л | Активність СОД, ум. од./мл |
|---|---------------------------|----------------------------|
| Інтактний контроль | 2,40 ± 0,33 | 13,05 ± 0,85 |
| ВЖД + оварієктомія + плацебо | 6,28 ± 0,41 ¹ | 12,87 ± 1,12 |
| ВЖД + оварієктомія + таурин (100 мг/кг) | 2,32 ± 0,35 ² | 12,21 ± 1,06 |
| ВЖД + оварієктомія + таурин (300 мг/кг) | 2,90 ± 0,29 ² | 11,00 ± 1,39 |

П р и м і т к а. ¹ — статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками групи «інтактний контроль», $p < 0,05$; ² — статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками групи «ВЖД + оварієктомія + плацебо», $p < 0,05$.

Вплив таурин-вмісного препарату на показники оксидантного статусу в серці оварієктомованих щурів, яких утримували на високожировій дієті (n = 6)

| Група | Вміст ДК, нмоль/мг білка | Вміст ГВ, нмоль/мг білка | Активність СОД, ум. од./мг білка | Активність каталази, мкмоль/хв./мг білка |
|---|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|--|
| Інтактний контроль | 0,26 ± 0,06 | 36,94 ± 5,19 | 23,03 ± 4,54 | 7,38 ± 1,86 |
| ВЖД + оварієктомія + плацебо | 0,54 ± 0,07 ¹ | 34,66 ± 4,08 | 28,03 ± 3,86 | 6,93 ± 1,55 |
| ВЖД + оварієктомія + таурин (100 мг/кг) | 0,30 ± 0,04 ² | 33,00 ± 5,80 | 22,54 ± 1,73 | 6,78 ± 0,60 |
| ВЖД + оварієктомія + таурин (300 мг/кг) | 0,28 ± 0,03 ² | 32,69 ± 4,11 | 25,97 ± 4,09 | 7,94 ± 1,07 |

П р и м і т к а. Як у табл. 1.

Відомо, що посилення утворення перекису водню, супероксидного, гідроксильного радикалів та пероксинітриду призводить до розвитку оксидативного стресу, наслідком чого є підвищення окиснення фосфоліпідів мембрани, протеїнів та ДНК, що, в свою чергу, індукує гіпертрофію міоцитів, апоптоз, інтерстиціальний фіброз. Результатом вищезазначених процесів є погіршення функції серця, що проявляється в зменшенні адаптивних реакцій та його неспроможності виконувати свою функцію повною мірою, та розвиток серцевої недостатності [15]. Враховуючи вищевказане, ми вважали за доцільне визначення показників ПОЛ та антиоксидантного захисту в гомогенатах серця.

В результаті проведених досліджень встановлено, що вплив ВЖД у поєднанні з дефіцитом естрогенів супроводжується дворазовим підвищенням вмісту ДК у тканинах серця (табл. 2). Слід зазначити, що рівень ДК в гомогенатах серця тварин, що

отримували таурин-вмісний препарат в обох дозах, практично не відрізнявся від контрольних показників. В той же час було показано, що рівень ВГ в серці суттєво не відрізнявся в жодній з досліджених груп (див. табл. 2). Стабільність цього показника за умов активації вільнорадикальних процесів може бути обумовлена посиленням синтезу ВГ *de novo*. Відомо, що продукти ПОЛ, зокрема 4-гідрокси-2-ноненаль, є індукторами транскрипції одного з ключових ферментів синтезу глутатіону — γ -глутамілцистінсинтази [16]. Таким чином, незважаючи на зміщення балансу між відновленим та окисленим глутатіоном у бік останнього, загальний пул відновленого глутатіону за умов помірної активації ПОЛ може залишатися незмінним.

Встановлено, що активність антиоксидантних ферментів СОД та каталази в усіх групах щурів не відрізнялась від контролю, що може бути пов'язаним з адаптивною ре-

акцією з боку антиоксидантної системи внаслідок тривалого хронічного експерименту (див. табл. 2).

Таким чином, результати нашого дослідження свідчать про те, що пероральне терапевтичне застосування таурин-вмісного

препарату в обох дозах пригнічує розвиток оксидативного стресу в сироватці крові та серці оварієктомованих щурів із метаболічним синдромом за рахунок зниження продукції вільних радикалів.

ВИСНОВКИ

1. Таурин-вмісний препарат в дозі 100 або 300 мг/кг маси тіла гальмує розвиток оксидативного стресу у щурів із синдромом інсулінорезистентності на тлі гіпоестрогенії.
2. Отримані дані обґрунтовують перспективність застосування таурин-вмісного препарату «Кратал» з метою профілактики та лікування серцево-судинної патології у жінок після менопаузи.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Duvnjak, L.* The metabolic syndrome — an ongoing story [Text] / L. Duvnjak, M. Duvnjak // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 60, Suppl. 7. — P. 19–24.
2. *Appt, S. E.* Reproductive aging and risk for chronic disease: insights from studies of nonhuman primates [Text] / S. E. Appt, K. F. Ethun // *Maturitas.* — 2010. — Vol. 67, № 1. — P. 7–14.
3. Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: importance of mitochondrial function [Text] / A. R. Martins [et al.] // *Lipids in health and disease.* — 2012. — Vol. 11. — P. 30.
4. Taurine replacement attenuates hyperalgesia and abnormal calcium signaling in sensory neurons of STZ-D rats [Text] / F. Li, I. G. Obrosova, O. Abatar [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* — 2005. — Vol. 288. — P. 29–36.
5. Taurine and glucose metabolism: a review [Text] / C. Puerta, F. J. Arrieta, J. I. Balsa [et al.] // *Nutr. Hosp.* — 2010. — Vol. 25. — P. 910–919.
6. *Abebe, W.* Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies [Text] / W. Abebe, M. S. Mozaffari // *Cardiovasc. Dis.* — 2011. — Vol. 1, № 3. — P. 293–311.
7. *Западнюк, И. П.* Лабораторные животные, их разведение, содержание и использование в эксперименте [Текст] / И. П. Западнюк, В. Ю. Западнюк, Е. А. Захария. — К. : Гос. мед. изд-во УССР, 1962. — 253 с.
8. Mechanism of fat-induced hepatic gluconeogenesis: effect of metformin [Text] / S. Song [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* — 2001. — Vol. 281, № 2. — P. 275–282.
9. Сопоставление различных подходов к определению перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови [Текст] / И. А. Волчегорский [и др.] // *Вопросы мед. химии.* — 1989. — № 1. — С. 127–131.
10. Определения содержания восстановленного глутатиона в тканях / Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) [Текст]: учеб. пособие / под ред. М. И. Прохоровой. — Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. — С. 183–187.
11. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма [Текст]: метод. рекомендации; [авт. А. В. Арутюнян и др.]. — С.-Пб., 2000. — 104 с.
12. *Кролюк, М. А.* Метод определения активности каталазы [Текст] / М. А. Кролюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майоров // *Лаб. дело.* — № 1, — 1998. — С. 16–17.
13. *Гланс, С.* Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланс; пер. с англ. Ю. А. Данилова. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
14. *Chess, D. J.* Role of diet and fuel overabundance in the development and progression of heart failure [Text] / D. J. Chess, W. C. Stanley // *Cardiovasc. Research.* — 2008. — Vol. 79. — P. 269–278.
15. *Tsutsui, H.* Oxidative stress and mitochondrial DNA Damage in heart failure [Text] / H. Tsutsui, S. Kinugawa, S. Matsushima // *Circ. J.* — 2008. — Suppl. A. — P. 31–37.
16. *Lu, S. C.* Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies [Text] / S. C. Lu // *FASEB J.* — 1999. — Vol. 13. — P. 1169–1183.

ВПЛИВ ТАУРИН-ВМІСНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОКСИДАНТНИЙ СТАТУС ОВАРІЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Звягіна Т. С.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Досліджено вплив таурин-вмісного препарату «Кратал» на оксидантний статус оваріектомованих щурів із метаболічним синдромом, яких утримували на високожировій дієті. Встановлено, що пероральне введення препарату гальмує розвиток основної ланки патогенезу синдрому інсулінорезистентності — оксидативного стресу. Отримані результати обґрунтовують перспективність застосування «Краталу» з метою профілактики та лікування серцево-судинної патології у жінок після менопаузи.

К л ю ч о в і с л о в а: оксидативний стрес, метаболічний синдром, менопауза, таурин.

ВЛИЯНИЕ ТАУРИН-СОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА НА ОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ОВАРИЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Звягина Т. С.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Исследовано влияние таурин-содержащего препарата «Кратал» на оксидантный статус овариэктомированных крыс с метаболическим синдромом, которых содержали на высокожировой диете. Установлено, что пероральное введение препарата тормозит развитие основного звена патогенеза синдрома инсулинорезистентности - оксидативного стресса. Полученные результаты обосновывают перспективность применения «Кратала» с целью профилактики и лечения сердечно-сосудистых патологий у женщин после менопаузы.

К л ю ч е в ы е с л о в а: оксидативный стресс, метаболический синдром, менопауза, таурин.

THE IMPACT OF TAURINE-CONTAINING DRUG ON OXIDATIVE STATUS IN OVARIECTOMIZED RATS WITH METABOLIC SYNDROME

T. S. Zvyagina

SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The affect of taurine-containing drug «Kratал» on oxidative status of ovariectomized rats with metabolic syndrome, which have been fed high fat diet, is investigated. It has been established drug administration per os suppresses development of oxidative stress. Given results are the base for further «Kratал» application for prophylaxis and cardiovascular pathologies treatment in postmenopausal women.

К e y w o r d s: oxidative stress, metabolic syndrome, menopause, taurine.