

ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ ТА ЙОГО ПОЄДНАННЯ З НАТРІЙ ГІДРОГЕНСУЛЬФІДОМ НА СТАН СИСТЕМИ H_2S ТА АСОЦІЙОВАНІ БІОХІМІЧНІ ПОРУШЕННЯ В МІОКАРДІ ТА НИРКАХ ЩУРІВ ЗА СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНОГО ДІАБЕТУ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця)

ikynchik00@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом планової НДР кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Вплив екзогенних та ендогенних чинників на обмін гідрогенсульфіду та асоційованих з ним метаболічних процесів в нормі та при патології» (№ державної реєстрації – 0113U006461).

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) є актуальною проблемою сьогодення, що пов'язано з великою поширеністю хвороби, раннім розвитком важких ускладнень та високою смертністю пацієнтів. До найбільш поширених ускладнень ЦД I та II типу відносять ураження серця та нирок [1,2]. Профілактика діабетичної кардіо- та нефропатії в першу чергу ґрунтується на адекватному глікемічному контролі. При виборі антидіабетичної терапії перевагу надають засобам, які поряд з гіпоглікемічною дією мають антиоксидантний ефект та здатні відновлювати секреторну функцію бета-клітин підшлункової залози. Такі властивості притаманні метформіну – препарату першого ряду в лікуванні цукрового діабету 2 типу. Метформін поліпшує чутливість клітин до інсуліну, виявляє гіпоглікемічний, антиоксидантний ефекти, покращує функції нирок та міокарду [3].

Останнім часом в якості потужного кардіо- та нефропротектора розглядають газотрансмітер гідро-ген сульфід (H_2S) [4]. В одному з досліджень було засвідчено, що введення метформіну підвищує вміст ендогенного H_2S в органах здорових мишей [5], однак вплив цього засобу на обмін H_2S в серцево-судинній системі та нирках тварин за умов експериментального цукрового діабету залишається невизначеним. Також, в експериментальних умовах засвідчена здатність ендогенного H_2S зменшувати глюкозо-стимульовану секрецію інсуліну та сприяти протекції бета-клітин підшлункової залози при цукровому діабеті 2 типу [6]. Не виключено, що донори H_2S можуть модифікувати антидіабетичний ефект пероральних гіпоглікемічних засобів, зокрема метформіну.

Мета дослідження – оцінити вплив метформіну та його поєднання з натрій гідрогенсульфідом на стан системи H_2S , вміст профіброгенного медіатора галектину-3, активність вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів в серці та нирках щурів за стрептозотоцин-індукованого діабету.

Об'єкт і методи дослідження. Досліди проведені на 40 білих лабораторних щурах обох статей масою 220-280 г. Тварини перебували в стандартних умовах з природним світловим режимом день/ніч, воду і корм отримували *ad libitum*. Тварин годували напівсинтетичною крохмально-казеїновою дієтою із збалансованим вмістом всіх макро- та мікронутрієнтів. Дослідження проведено за загальними етични-

ми принципами експериментів на тваринах згідно Першого національного конгресу України з біоетики (Київ, 2001) та «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

ЦД моделювали у трьох групах тварин (по 10 щурів у кожній групі) шляхом одноразового внутрішньочеревинного (в/оч) введення стрептозотоцину (Sigma, США) у вигляді свіжовиготовленого розчину на 0,1 М цитратному буфері (рН 4,5) в дозі 40 мг/кг маси щура [7]. Щурам контрольної групи (1-ша група) в/оч вводили еквівалентні об'єми 0,1 М цитратного буферу (0,1 мл/ 100 г маси). Речовини вводили після попередньої 24-годинної депривації їжі. Двом групам тварин (3-тя та 4-та групи) з 3-ої по 28-му добу після введення стрептозотоцину вводили метформін (Берлін-Хемі, Німеччина) в дозі 500 мг/кг внутрішньощлунково 1 раз на добу на 1% крохмальному гелі (1 мл на 100 г маси тіла) [8], а щурам 4-ої групи поряд з метформіном вводили донор H_2S – $NaHS \cdot H_2O$ (Sigma, США) у дозі 3 мг/кг 1 раз на добу в/оч. [9]. Щурам 1-шої групи (контроль) та щурам 2-ої групи після ініціації STZ-діабету 1 раз на добу в/оч вводили 0,15 М розчин NaCl (0,1 мл на 100 г маси щура).

Біохімічні дослідження виконані на базі кафедри біологічної та загальної хімії та науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (свідоцтво про переатестацію №049/15 від 02.03.2015). Цільну венозну кров під час декапітації тварин збирали у стерильні пластикові пробірки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) без антикоагулянта. Сироватку крові отримували шляхом центрифугування цільної крові при 1500 g упродовж 25 хвилин при 18-22°C, аліквоти сироватки відбирали в стерильні пластикові мікропробірки типу Еппендорф і зберігали при -20°C до проведення досліджень.

Для визначення вмісту H_2S в органах використовували постядерні гомогенати, які готували наступним чином: міокард та нирки промивали холодним 1,15% розчином KCl, подрібнювали ножицями, гомогенізували в середовищі 0,01 М NaOH у співвідношенні 1:5 (маса/об'єм) при 3000 об/хв (тефлон-скло). До 1 мл гомогенату додавали 250 мкл 50% ТХО, центрифугували при 1200 g 15 хвилин, аліквоти центрифугату відбирали в мікропробірки типу Еппендорф і в супернатанті відразу визначали рівень H_2S . Для інших біохімічних досліджень гомогенати міокарду та нирок готували іншим чином: наважки тканин гомогенізували в середовищі 0,25 М сахарози, 0,01 М Трис (рН 7,4) у співвідношенні 1:5 (маса/об'єм) при 3000 об/хв (тефлон-скло), центрифугували 30 хвилин при 600 g при 4°C, аліквоти центрифугату відбирали в

мікропробірки типу Еппендорф і до проведення досліджень зберігали при -20°C .

Вміст глюкози у периферійній крові визначали за допомогою електронного глюкометра Accu-Chek Active (Rouche Group, Німеччина). Рівень галектину-3 в постядерних гомогенатах міокарду та нирок визначали імуноферментним методом за набором «Rat Galectin 3 (GAL-3) ELISA Kit» (MyBiosource, Cat№ MBS2600708) згідно інструкції фірми-виробника.

Вміст H_2S в міокарді та нирках визначали спектрофотометричним методом за реакцією з N,N-диметилпара-фенілендіаміном в присутності FeCl_3 [10]. Активність H_2S -синтезуючого ензиму цистатіонін-γ-ліази (ЦГЛ, КФ 4.4.1.1) оцінювали за приростом сульфід-аніону як описано [11]. Вміст МДА визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [12], карбонільних груп протеїнів – за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином [13], загального білку – мікробіуретовим методом [14].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми SPSS Statistica 17.0. Характер розподілу визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Достовірність різниці між показниками оцінювали за параметричним t-критерієм Стюдента (при нормальному розподілі) та непараметричним U-критерієм Манна-Уїтні (при невідповідності нормальному розподілу). Вірогідними вважали дані при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Станом на 28 добу після введення стрептозотозину реєструвалось зростання рівня глюкози в крові у 4,6 рази ($p < 0,05$), порівняно з тваринами групи контролю (рис. 1). Введення метформіну зменшувало гіперглікемічну дію стрептозотозину: вміст глюкози зростає в 3,3 рази ($p < 0,05$) відносно контролю. Застосування

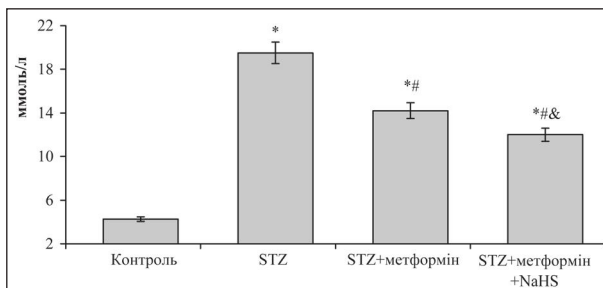


Рисунок 1 – Вплив метформіну та його поєднання з NaHS на вміст глюкози в крові у щурів з стрептозотозинним діабетом (STZ).

Примітки: тут і в інших рисунках та таблиці * – $p < 0,05$ відносно контрольної групи; # – $p < 0,05$ відносно нелікованих тварин з STZ-діабетом; & – $p < 0,05$ відносно тварин з STZ-діабетом, які отримували метформін.

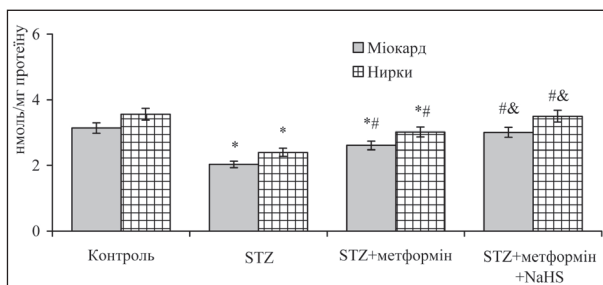


Рисунок 2 – Вплив метформіну та його поєднання з NaHS на вміст H_2S в міокарді та нирках щурів з стрептозотозинним діабетом (STZ).

натрій гідрогенсульфіду потенціювало гіпоглікемічну дію метформіну. За цих умов рівень глюкози в крові збільшувався в 2,8 рази ($p < 0,05$) відносно показників контролю і був на 15,5 % меншим, ніж у тварин лікованих лише метформіном.

Стрептозотозин-індукований діабет супроводжувався формуванням дефіциту H_2S в міокарді та нирках щурів: рівень цього газотрансмітера на 32,6-35,4% менший ($p < 0,05$), ніж в групі контролю (рис. 2). Застосування метформіну та особливо його комбінації з NaHS попереджувало зниження вмісту H_2S в міокарді та нирках, індуковане стрептозотозинном. Так, в групі тварин, які отримували метформін рівень H_2S в органах був на 15,2-16,9% меншим ($p < 0,05$), порівняно з контролем, і на 25,8-28,6% більшим відносно нелікованих тварин. За умов введення метформіну разом з NaHS вміст H_2S статистично вірогідно не відрізнявся від такого в контрольній групі тварин.

Дослідження активності H_2S -продукуючого ензиму ЦГЛ показало, що за ЦД відмічається зменшення швидкості синтезу H_2S в реакції гідролітичного розщеплення цистеїну в міокарді та нирках щурів в 2,2-2,4 рази ($p < 0,05$), порівняно з контрольною групою тварин (рис. 3). Використання метформіну зменшувало депримуєчий вплив ЦД на ензиматичну продукцію H_2S в органах тварин: активність ЦГЛ була вірогідно більшою на 58,1-60,3% ($p < 0,05$), порівняно з нелікованими тваринами. В той же час застосування комбінації метформін+ NaHS мало найбільш істотний вплив на продукцію H_2S в міокарді та нирках: активність ЦГЛ перевищувала на 32,6-35% ($p < 0,05$) показники тварин, лікованих лише метформіном, та вірогідно не відрізнялась від такої в контрольній групі.

Далі нами оцінено зміни вмісту профібrogenного медіатора галектину-3 в міокарді та нирках за ЦД і на тлі фармакотерапії (рис. 4). З'ясувалось, що стрептозотозинний діабет ініціює розвиток фіброзу в міокарді та нирках, про що доказово свідчить зростання в органах рівня галектину-3 в 5-5,5 рази ($p < 0,05$)

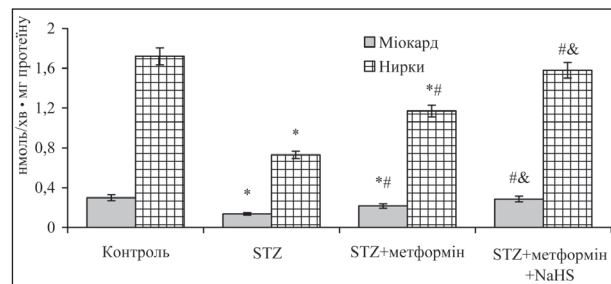


Рисунок 3 – Вплив метформіну та його поєднання з NaHS на активність ЦГЛ в міокарді та нирках щурів з стрептозотозинним діабетом (STZ).

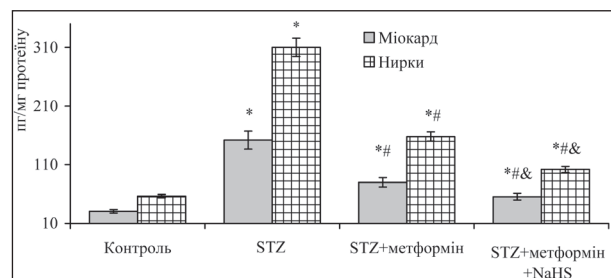


Рисунок 4 – Вплив метформіну та його поєднання з NaHS на вміст галектину-3 в міокарді та нирках щурів з стрептозотозинним діабетом (STZ).

відносно контролю. Введення тваринам метформіну та особливо в комбінації з NaHS зменшувало профібротичний потенціал стрептозотозину. В групі тварин, які отримували метформін та його комбінацію з NaHS рівень галектину-3 в міокарді та нирках був відповідно меншим в 1,9-2 та 2,7-3 рази ($p < 0,05$), порівняно з нелікованими.

Експериментальний ЦД супроводжувався активацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів (табл.). У тварин з ЦД в міокарді та нирках реєструвалось збільшення вмісту МДА і карбонільних груп в 1,6-2 рази ($p < 0,05$) відносно контролю. Застосування фармакотерапія зменшувала виразність оксидативного стресу в міокарді та нирках, причому саме комбінація метформіну з NaHS показала найбільшу ефективність. У тварин, яким вводили метформін, в міокарді та нирках активність рівні МДА та карбонільних груп були нижчими на 21-26,6% ($p < 0,05$), порівняно з нелікованими тваринами. За умов використання комбінації метформіну та NaHS в серці та нирках щурів показники інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів та протеїнів достовірно не відрізнялись від контрольної групи тварин.

Проведені дослідження засвідчили, що одноразове застосування стрептозотозину в дозі 40 мг/кг маси станом на 28 добу спричиняло стійку гіперглікемію, яка асоціювалась з розвитком в міокарді та нирках метаболічних пертурбацій: дефіцитом H_2S , збільшенням рівня профіброгенного медіатора галектину-3, інтенсифікацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів. Використання метформіну на тлі ЦД супроводжувалося виразним кардіо- та нефропротективним ефектом. За даними клінічних епідеміологічних досліджень також доведено, що застосування метформіну у хворих на ЦД II типу зменшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, хронічної ниркової недостатності та кардіоваскулярної смертності [15]. Такі ефекти метформіну пов'язують з його гіпоглікемічною дією, антиоксидантним, протизапальним та антиапоптотичним ефектами [3]. Поряд з цим нами виявлено, що цей препарат здатний поповнювати запаси H_2S в серці та нирках щурів, а також володіє антифіброгенною активністю. Можна припустити, що здатність метформіну збільшувати вміст H_2S в органах реалізується на двох рівнях: 1) посилення продукції H_2S шляхом активації його синтезу в реакції гідролітичного розщеплення цистеїну за участі ЦГЛ (показано в нашому дослідженні); 2) зменшення окисної деградації H_2S за рахунок пригнічення вільнорадикальних процесів [3]. Вплив метформіну на продукцію профіброгенного медіатора галектину-3 залишається недостатньо вивченим. В дослідженні

Таблиця – Вплив метформіну та його поєднання з NaHS на вміст продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів в міокарді та нирках щурів з стрептозотозинним діабетом ($M \pm m$; $n=10$)

Показник		Групи щурів			
		Контроль	STZ	STZ+ метформін	STZ+ метформін+ NaHS
МДА, мкмоль/мг протеїну	міокард	2,67±0,25	4,34±0,17*	3,39±0,21**	2,62±0,13**
	нирки	3,12±0,20	5,30±0,14*	3,89±0,18**	3,15±0,12**
Карбонільні групи, нмоль/мг протеїну	міокард	0,62±0,03	1,19±0,04*	0,94±0,03**	0,57±0,02**
	нирки	0,84±0,04	1,71±0,02*	1,28±0,04**	0,86±0,03**

in vitro показано, що експресія галектину-3 в культурі ендотеліальних клітин посилюється на тлі гіперглікемії [16]. Тому, зменшення рівня галектину-3 в серці та нирках на тлі застосування метформіну можна пояснити наявністю у цього препарату гіпоглікемічної дії.

Отримані нами результати засвідчили, що застосування донору H_2S натрій гідрогенсульфіду потенціувало гіпоглікемічну, антиоксидантну та антифіброгенну дії метформіну за експериментального ЦД. Наявність у H_2S гіпоглікемічного ефекту можна пояснити його здатністю стимулювати секрецію інсуліну та збільшувати чутливість клітин до цього гормону [17]. Антиоксидантні властивості H_2S пов'язані з його регуляторним впливом на активність транскрипційних факторів, таких як Nrf2, який активує близько 200 генів білків, залучених до антиоксидантного захисту, зокрема, СОД, каталази, пероксидази. Поряд з цим H_2S є сильним відновником і тому може володіти прямою антиоксидантною дією [4]. Здатність H_2S зменшувати рівень профіброгенного медіатора галектину-3 ймовірно є наслідком його гіпоглікемічної активності [16].

Висновки

1. За умов застосування метформіну на тлі експериментального ЦД в міокарді та нирках щурів реєструвались вірогідно вищі рівні H_2S (на 25,8-28,6%), активність ЦГЛ (на 58,1-60,3%), вміст профіброгенного медіатора галектину-3 (в 1,9-2 рази) та менші рівні продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів (на 21-26,6%), порівняно з нелікованими тваринами.

2. Введення NaHS потенціувало гіпоглікемічну, антиоксидантну, антифіброгенну дії метформіну на тлі ЦД: вміст глюкози в крові був достовірно меншим на 15,5%, рівень галектину-3 в серці та нирках – в 2,7-3 рази, порівняно з групою тварин, які отримували лише метформін, а рівень H_2S , активність ЦГЛ, вміст продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів вірогідно не відрізнялись від контрольної групи.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження молекулярних механізмів впливу комбінації метформіну та NaHS на морфо-функціональний стан серця та нирок дозволять обґрунтувати необхідність включення донорів H_2S з метою кардіо- та нефропротекції за умов ЦД.

Література

1. World Health Organization [Internet]. Available from: www.euro.who.int
2. Tsytovs'kyi MN. Statystychnyy, klinichnyy ta morfolohichnyy aspekty vplyvu tsukrovoho diabetu na stan sertsevo-sudynnoyi systemy. Naukovyy visnyk Uzhhorods'koho universytetu. Seriya: Medytsyna. 2017;1(55):168-77. [in Ukrainian].
3. Nna VU, Abu Bakar AB, Md Lazin MRML, Mohamed M. Antioxidant, anti-inflammatory and synergistic anti-hyperglycemic effects of Malaysian propolis and metformin in streptozotocin-induced diabetic rats. Food Chem Toxicol. 2018;120:305-20.
4. Zaichko NV, Melnik AV, Yoltukhivskyy MM, Olhovskiy AS, Palamarchuk IV. Hydrogen sulfide: modern aspects of metabolism, biological and medical role. Ukr. Biochem. J. 2014;86(5):5-25.

5. Wiliński B, Wiliński J, Somogyi E, Piotrowska J, Opoka W. Metformin raises hydrogen sulfide tissue concentrations in various mouse organs. *Pharmacol Rep*. 2013;65(3):737-42.
6. Okamoto M, Yamaoka M, Takei M, Ando T, Taniguchi S, Ishii I, et al. Endogenous hydrogen sulfide protects pancreatic beta-cells from a high-fat diet-induced glucotoxicity and prevents the development of type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;442(3-4):227-33.
7. Spasov AA, Petrov VI, Chepylayeva NI, Lenskaya KV. Fundamental'nyye osnovy poiska lekarstvennykh sredstv dlya terapii sakharnogo diabeta 2-go tipa. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2013;68(2):43-9. [in Russian].
8. Verma S, Yao L, Dumont AS, McNeill JH. Metformin treatment corrects vascular insulin resistance in hypertension. *J Hypertens*. 2000;18(10):1445-50.
9. Voloshchuk N, Taran I. Acute toxicity of hydrogen sulfide and its influence on the antiinflammatory effect of diclofenac in experiment. *Medical and Clinical Chemistry*. 2011;13(4):88-90.
10. Wiliński B, Wiliński J, Somogyi E, Piotrowska J, Góralska M. Amlodipine affects endogenous hydrogen sulfide tissue concentrations in different mouse organs. *Folia Med Cracov*. 2011;51(1-4):29-35.
11. Zaichko NV, Pentyuk NO, Mel'nyk AV, Shtatko EI, Andrushko II. Utvorennia hidrohen sul'fidu v orhanakh shchuriv. *Medychna khimiya*. 2009;11(4):7-13. [in Ukrainian].
12. Ohkawa H, Ohishi N, Vagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analyt. Biochem*. 1979;95(2):351-8.
13. Zaichko NV. Okyslyuvaina modyfikatsiya bilkiv syrovatky krovi yak marker aktyvnosti revmatoyidnoho artrytu ta yiyi zminy pid vplyvom farmakoterapii amizonom, indometatsynom, nimesulidom. *Visnyk Vinnyts'koho derzhavnoho medychnoho universytetu*. 2003;7(2/2):664-6. [in Ukrainian].
14. Kochetov GA. *Prakticheskoe rukovodstvo po enzimologii*. Moskva: Vysshaya shkola; 1980. s. 223-4. [in Russian].
15. Charytan DM, Solomon SD, Ivanovich P, Remuzzi G, Cooper ME, McGill JB, et al. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(5):1199-208.
16. Kundu S, Pushpakumar S, Khundmiri SJ, Sen U. Hydrogen sulfide mitigates hyperglycemic remodeling via liver kinase B1-adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1843(12):2816-26.
17. Gheibi S, Jeddi S, Kashfi K, Ghasemi A. Effects of Hydrogen Sulfide on Carbohydrate Metabolism in Obese Type 2 Diabetic Rats. *Molecules*. 2019;24(1):190. DOI: 10.3390/molecules24010190

ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ ТА ЙОГО ПОЄДНАННЯ З НАТРІЙ ГІДРОГЕНСУЛЬФІДОМ НА СТАН СИСТЕМИ H_2S ТА АСОЦІЙОВАНІ БІОХІМІЧНІ ПОРУШЕННЯ В МІОКАРДІ ТА НИРКАХ ЩУРІВ ЗА СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНОГО ДІАБЕТУ

Паламарчук І. В., Струтинська О. Б., Мельник А. В., Заїчко Н. В.

Резюме. В роботі досліджено вплив метформіну та його поєднання з натрій гідрогенсульфідом на стан системи H_2S , вміст профіброгенного медіатора галектину-3, активність вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів в серці та нирках щурів за стрептозотоцин-індукованого діабету. Встановлено, що за умов застосування метформіну на тлі експериментального ЦД в міокарді та нирках щурів реєструвались вірогідно вищі рівні H_2S (на 25,8-28,6%), активність ЦГЛ (на 58,1-60,3%), вміст профіброгенного медіатора галектину-3 (в 1,9-2 рази) та менші рівні продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів (на 21-26,6%), порівняно з нелікованими тваринами. Введення NaHS потенціювало гіпоглікемічну, антиоксидантну, антифіброгенну дії метформіну на тлі ЦД: вміст глюкози в крові був достовірно меншим на 15,5%, рівень галектину-3 в серці та нирках – в 2,7-3 рази, порівняно з групою тварин, лікованих лише метформіном, а рівень H_2S , активність ЦГЛ, вміст продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів вірогідно не відрізнялись від контрольної групи.

Ключові слова: стрептозотоциновий діабет, метформін, гідроген сульфід, галектин-3, оксидативний стрес.

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА И ЕГО СОЧЕТАНИЯ С НАТРИЙ ГИДРОГЕН СУЛЬФИДОМ НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ H_2S И АССОЦИИРОВАННЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В МИОКАРДЕ И ПОЧКАХ КРЫС ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОМ ДИАБЕТЕ

Паламарчук І. В., Струтинская О. Б., Мельник А. В., Заичко Н. В.

Резюме. В работе исследовано влияние метформина и его сочетания с натрий гидрогенсульфидом на состояние системы H_2S , содержание профиброгенного медиатора галектина-3, активность свободнорадикального окисления липидов и протеинов в сердце и почках крыс с стрептозотоцин-индуцированным диабетом. Установлено, что в условиях применения метформина на фоне экспериментального СД в миокарде и почках крыс регистрировались достоверно более высокие уровни H_2S (на 25,8-28,6%), активность ЦГЛ (на 58,1-60,3%), содержание профиброгенного медиатора галектина-3 (в 1,9-2 раза) и меньшие уровни продуктов пероксидации липидов и протеинов (на 21-26,6%) по сравнению с не лечеными животными. Введение NaHS потенцировало гипогликемическое, антиоксидантное, антифиброгенное действия метформина на фоне СД: содержание глюкозы в крови было достоверно меньше на 15,5%, уровень галектина-3 в сердце и почках – в 2,7-3 раза ниже по сравнению с группой животных, леченных только метформинном, а уровень H_2S , активность ЦГЛ, содержание продуктов пероксидации липидов и протеинов достоверно не отличались от контрольной группы.

Ключевые слова: стрептозотоциновый диабет, метформин, гидроген сульфид, галектин-3, оксидативный стресс.

INFLUENCE OF METFORMIN AND ITS COMBINATION WITH SODIUM HYDROGEN SULPHIDE ON H_2S SYSTEM AND ASSOCIATED BIOCHEMICAL DISORDERS IN MYOCARDIUM AND KIDNEY OF RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

Palamarchuk I. V., Strutynska O. B., Melnyk A. V., Zaichko N. V.

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is a recent problem due to the high prevalence of the disease and the high mortality of patients. The most common complications of type I and II diabetes include heart and kidney damage. Metformin, as a first-line drug in the treatment of type 2 diabetes, are known to reduce the risk of cardiovascular and renal complications. Recently, metformin has been shown to increase H_2S in the organs of rats, which is a known

cardio- and nephroprotector. However, the effect of metformin on H_2S metabolism in the heart and kidneys in experimental diabetes remains uncertain. The ability of H_2S donors to modify the antidiabetic effect of metformin is also unknown.

Objective: to evaluate the effect of metformin and its combination with sodium hydrogen sulfide on H_2S system, the content of profibrogenic mediator galectin-3, the activity of free radical oxidation of lipids and proteins in the heart and kidneys of rats with streptozotocin-induced diabetes.

Object and methods of research. The experiments were carried out on 40 white laboratory rats of both sexes, weight 220-280 g. DM model was initiated by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (40 mg/kg) in three groups of animals. From the 3rd to the 28th day after streptozotocin injection, one group of animals was administered metformin (500 mg/kg) intragastrically once per day, and the other group along with metformin was administered a H_2S donor – NaHS • H_2O (3 mg/kg) once per day intraperitoneally.

Peripheral blood glucose was measured using a glucometer, galectin-3 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit in myocardial and renal homogenates, H_2S content, cystathionine- γ -lyase (CGL) activity, levels of malonic dialdehyde (MDA group) and carbonic acid. Statistical processing of the results was performed using SPSS Statistica 17.0.

Research results. According to our results, a single injection of streptozotocin caused a number of metabolic disturbances: an increase in blood glucose by 4.6 times ($p < 0.05$), a decrease in H_2S in the myocardium and kidneys by 32.6-35.4% ($p < 0.05$), a decrease in H_2S synthesis (in the reaction of hydrolytic cleavage of cysteine catalysed by cystathionine- γ -lyase) in 2.2-2.4 times ($p < 0.05$), an increase in galectin-3 in 5-5.5 times ($p < 0.05$) and increase in lipid peroxidation products and protein peroxidation products – MDA and carbonyl groups – in 1.6-2 times ($p < 0.05$) compared to control.

In case of metformin administration to rats with experimental DM were registered significantly higher levels of H_2S (25.8-28.6%), the activity of H_2S – synthesizing enzyme cystathionine- γ -lyase (58.1-60.3%), the content of profibrogenic mediator galectin-3 (1.9-2 times) and lower levels of lipid and protein peroxidation products (21-26.6%), compared with untreated animals.

In the group of animals treated with the combination of metformin + NaHS, the blood glucose content was significantly lower by 15.5%, the level of galectin-3 in the heart and kidneys – by 2.7-3 times, compared with rats treated with metformin alone. At the same time, the level of H_2S , cystathionine- γ -lyase activity, the content of lipid and protein peroxidation products in the heart and kidneys did not differ significantly from the control group of animals.

Conclusions. The administration of metformin to diabetic rats was accompanied by cardio- and nephroprotective effects, which were associated with its hypoglycemic, antioxidant activity, ability to potentiate H_2S metabolism and reduce the expression of profibrogenic mediator galectin-3. The introduction of H_2S donor significantly reinforced these effects of metformin.

Key words: streptozotocin diabetes, metformin, hydrogen sulfide, galectin-3, oxidative stress.

Рецензент – проф. Непорада К. С.
Стаття надійшла 16.08.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-3-157-137-141

УДК 616.24-057+613.6.008 (622+669)

Рубцов Р. В.

ВПЛИВ ПРОФЕСІЙНОЇ ПАТОЛОГІЇ НА ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАТУС У ПРАЦІВНИКІВ ГІРНИЧОРУДНОЇ ТА МЕТАЛУРГІЙНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ, ХВОРИХ НА ПНЕВМОКОНІОЗ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

**Державна установа «Український науково-дослідний інститут промислової медицини»
(м. Кривий Ріг)**

annaprihodko33@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота виконана у межах НДР «Розробка сучасних науково обґрунтованих методів діагностики, лікування та профілактики пневмоконіозу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень у працівників гірничорудної та металургійної промисловості» ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини», № державної реєстрації 0117U002311.

Вступ. В сучасних умовах існування соціуму у країнах, які мають високорозвинену промисловість та таких, що розвиваються, професійна захворюваність органів дихання є важливою медико-соціальною проблемою. Незважаючи на ознаки економіч-

ної кризи, на теперішній час спостерігається стала тенденція до зростання показників захворюваності на професійну бронхолегеневу патологію [1,2]. У дослідженнях останніх років велика увага приділяється вивченню клінічних проявів найбільш поширених професійних захворювань легень: хронічному обструктивному захворюванню легень (ХОЗЛ) та пневмоконіозу (ПК) серед промислових працівників у аспекті вивчення показників якості життя (ЯЖ) та клініко-функціонального статусу для об'єктивізації оцінки здоров'я цієї категорії хворих [3,4,5]. Відомо, що саме результати суб'єктивної оцінки здоров'я самим працівником є найбільш достовірним та важливим критерієм, який його характеризує. Тобто, якість