

УДК 617.735–002–092.9:576.32/.36

ВЛИЯНИЕ НИКОТИНАМИДА И ПРЕПАРАТОВ ЕГО СОДЕРЖАЩИХ (КАТАХРОМ И ЦИТОФЛАВИН) НА УРОВЕНЬ ОКИСЛЕННЫХ И ВОССТАНОВЛЕННЫХ ФОРМ НИКОТИНАМИДНЫХ КОФЕРМЕНТОВ В СЕТЧАТКЕ КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ ДИАБЕТОМ

В. Н. Сакович, д-р мед. наук, **Ахмад Абед Аль Рахим Абдаллах Акрабави**, аспирант

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра неврологии и офтальмологии

Проведено дослідження нікотинамідвмісних препаратів (цитофлавін і катахром) на 65 білих щурів лінії Вістар з розвинутою формою експериментального діабету. При розвитку стрептозотоцинового діабету через 6 місяців виявлено вплив нікотинамідвмісних препаратів (цитофлавін і катахром) на рівень окислених і відновлених форм нікотинамідних коферментів в сітківці щурів.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, стрептозотоциновый диабет, сетчатка глаза, никотинамидные коферменты, цитофлаavin, катахром

Ключові слова: діабетична ретинопатія, стрептозотоциновий діабет, сітківка ока, нікотинамідні коферменти, цитофлавін, катахром.

Введение. В связи с увеличением числа больных сахарным диабетом и продолжительности их жизни диабетическая ретинопатия стала одной из ведущих причин слабовидения и слепоты [3, 36].

Диабетическая ретинопатия является основной причиной слепоты среди людей в возрасте от 20 до 64 лет. Частота ретинопатии увеличивается у мужчин до 45–летнего возраста и у женщин — после 45 лет. У пациентов с сахарным диабетом до 30 летнего возраста проходит относительно длительный период до развития ретинопатии. Частота ретинопатии среди таких больных возрастает от 50 % после 10–12 лет от начала сахарного диабета до 75 % или больше после 20 лет [1, 4]. Это, в первую очередь, связано с недостаточным знанием патогенеза заболевания при разных формах сахарного диабета и стадиях диабетической ретинопатии, и в связи с этим — недостаточно эффективным и патогенетически малообоснованным лечением.

На сегодняшний день при развитии диабетической ретинопатии терапевтические возможности остаются весьма ограниченными. Большинство консервативных методик лечения диабетической ретинопатии направлено на устранение патологических изменений гемомикроциркуляции и ограничение зон ишемии в сетчатке, при этом не учитывается состояние иммунных процессов и не оказывается специфического нейротропного действия на нейроны и глиальные клетки сетчатки [5, 6, 8].

Для того чтобы разрабатывать новые методики лечения данной патологии, необходимо тщатель-

но изучить патогенетические механизмы развития диабетической ретинопатии.

Патогенез диабетических ретинопатий многофакторный. Ведущую роль играют два основных фактора — внутренний и внешний. К внутреннему фактору следует отнести генетическую предрасположенность (т.е. наследование ангиопатий). Однако такое наследование не передается каким-то одним геном, а вероятнее всего, имеется полигенный тип передачи. Для реализации генетической предрасположенности к развитию ангиопатий необходимо участие внешних факторов, в роли которых выступают в первую очередь гипергликемия и связанный с ней каскад метаболических, гормональных, реологических и иммунных нарушений [22, 26, 31, 35, 37].

Метаболические нарушения, вызываемые хронической гипергликемией, развиваются посредством нескольких механизмов. Среди них активация полиолового пути метаболизма глюкозы, неферментативное гликозилирование белков и липопротеидов, ослабление антиоксидантной защиты, развитие окислительного стресса [9, 13, 20, 23, 43, 44].

Согласно опытным данным, при развитии экспериментального диабета в различных тканях организма выявлено нарушение обмена и функции никотинамидных коферментов [2, 11, 14, 17, 21, 42].

Это подтверждается исследованиями последних лет относительно новых аспектов биологиче-

© В. Н. Сакович,
Ахмад Абед Аль Рахим Абдаллах Акрабави, 2013

ского значения никотинамидных нуклеотидов, открытых при изучении синтеза и репликации ДНК. Так, в частности, показано, что в регуляции указанных процессов принимает участие полиаденозиндифосфатрибоза (полиАДФР), синтезируемая из НАД при участии полиАДФР-полимеразы [18, 24, 28, 33, 39, 41].

Следует также отметить, что при диабете в механизме повышения концентрации молочной и пировиноградной кислот в сетчатке существенную роль может играть выявленное снижение окислительного потенциала системы никотинамидных коферментов (НАД/НАДН) [27, 30, 32, 38, 40].

Согласно проведенным ранее исследованиям, на ранних сроках развития экспериментального диабета в сетчатке резко снижается уровень НАД и НАДФ. В то же время концентрация восстановленного НАДН к 28 дню повышается более чем на треть, вследствие чего происходит резкое снижение окислительного потенциала НАД/НАДН [8, 9].

В предыдущем исследовании нами было установлено, что при развитии стрептозотоцинового диабета через 6 месяцев в сетчатке глаз экспериментальных животных существенно уменьшается уровень и нарушается соотношение различных форм никотинамидных коферментов, что в частности, приводит к снижению окислительного потенциала системы НАД — НАДН и восстановительного потенциала НАДФ — НАДФН. Это, по всей вероятности, обусловлено генотоксическим влиянием высокорекреационных соединений (оксоальдегидов и др.), вызывающих активацию фермента поли(АДФ-рибозо) полимеразы.

Цель данной работы заключалась в изучении влияния никотинамида и содержащих его препаратов (катахром и цитофлавин) на уровень окисленных и восстановленных форм никотинамидных коферментов в сетчатке крыс со стрептозотоциновым диабетом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Исследования проводились на 65 белых крысах линии Вистар массой 190–210 г. При проведении эксперимента были соблюдены рекомендации относительно исследований на животных, принятые международным сообществом.

Животные были подразделены на шесть групп: I — контрольная группа (14 крыс), II — опытная (10 крыс), животные с диабетом (6 мес), III — животные с диабетом и применением никотинамида (10 крыс), IV — животные с диабетом и применением цитофлавина (12 крыс), V — животные с диабетом и применением катахрома (9 крыс), VI — животные с диабетом и сочетанным применением цитофлавина и катахрома (10 крыс).

Экспериментальный диабет вызывали путем инъекции стрептозотоцина (55 мг на 1 кг массы тела, интраперитонеально). Инсулин вводился диабетическим животным с целью предотвращения снижения веса при условии поддержания гипергликемии (уровень сахара в крови колебался в пределах 20–25 мМ).

По истечению шести месяцев развития диабета часть животных (опытные группы), а также нормальных крыс (контроль) декапитировали с предшествующей анестезией тиопенталом натрия (50 мг препарата на кг массы). Глаза энуклеировали на льду при температуре 0–5 °С. Сетчатка немедленно удалялась и помещалась в свежеприготовленную среду выделения лизосом. Сетчатки обоих глаз каждого животного объединялись и суспендировались в буфере, содержащем 20 мМ HEPES—KOH (pH=7,5), 1,5 М MgCl₂, 0,5 мМ EGTA и 250 мМ сахарозы, содержащей поливинилпирролидон.

В тканях изолированной сетчатки производили определение концентрации никотинамидных коферментов (НАД, НАДН, НАДФ, НАДФН) с помощью циклического энзиматического метода, предназначенного для отдельного определения никотинамидных нуклеотидов в малых количествах ткани сетчатки и позволяющего точно определить количество коферментов в пределах до 10⁻¹¹ М [19].

Принцип метода заключается в реакции восстановления тиазола голубого за счет НАДН или НАДФН посредством интермедианта фенозинметасульфата до образования формаза. Реакцию восстановления окисленных никотинамидных коферментов осуществляли с помощью алкогольдегидрогеназы (НАД) и глюкозо-6-дегидрогеназы (НАДФ) при наличии соответствующих субстратов окисления (этанол и глюкозо-6 фосфата соответственно). Окисленные и восстановленные формы коферментов экстрагировали раздельно с помощью соответствующих экстрагентов [19].

Скорость реакции восстановления тиазола определяли по степени изменения адсорбции образующегося формаза (максимум адсорбции при 570 нм). Скорость снижения адсорбции прямо пропорциональна концентрации определяемого кофермента в пробе. В расчетах использовали среднее значение изменения экстинкции за 1 минуту.

Концентрацию никотинамидных коферментов рассчитывали по калибровочной прямой, которую строили с использованием различных концентраций никотинамидных коферментов (от 0,05 нмоль до 0,1 нмоль). Коэффициент вариации для НАД — 5,6 %, НАДН — 5,7 %, НАДФ — 6,7 %, НАДФН — 5,8 %.

Данные биохимических исследований обрабатывались с помощью соответствующих методов статистического анализа [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Данные о влиянии никотинамида и содержащих его препаратов на уровень окисленных и восстановленных форм никотинамидных коферментов в сетчатке крыс со стрептозотоциновым диабетом представлены в таблицах 1 и 2.

Как видно из представленных данных, в группе животных с диабетом уровень НАД в сетчатке глаз был снижен до (56,68±6,42) нмоль/г, что составило 45 % по сравнению с контролем. В условиях применения никотинамида уровень НАД составлял (106,6±8,60) нмоль/г — 85 % по сравнению с контролем. В группе с применением цитофлавина уровень НАД падает до (87,80±6,54) нмоль/г — 70 %. При влиянии катахрома уровень НАД составил (75,36±6,18) нмоль/г — 60 % по отношению к норме. При совместном применении двух указанных препаратов уровень НАД составляет (100,6±7,52) нмоль/г — 80 % по сравнению с контролем.

Таблица 1

Влияние никотинамида и препаратов «цитофлавин» и «катахром» на уровень окисленных и восстановленных форм НАД (НАД и НАДН) в сетчатке крыс со стрептозотоциновым диабетом (нмоль/г ткани)

Биохим. показатели	Стат. показатели	Контроль	Диабет, 6 мес				
			Без препаратов	Никотинамид	Цитофлавин	Катахром	Катахром + цитофлавин
НАД	n	14	10	10	12	9	10
	M	125,42	56,68	106,60	87,80	75,36	100,60
	m	12,10	6,42	8,60	6,54	6,18	7,52
	p	—	<0,001	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
	%	100,0	45,2	85,0	70,0	60,1	80,2
	p1	—	—	<0,001	<0,01	<0,05	<0,001
	%1	—	100,0	188,1	154,9	133,0	177,5
НАДН	n	14	10	10	12	9	10
	M	21,50	32,34	28,10	26,92	29,03	25,80
	m	2,04	3,90	2,32	2,14	2,70	2,10
	p	—	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
	%	100,0	150,4	130,7	125,2	135,0	120,0
	p1	—	—	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	%1	—	100,0	86,9	83,2	89,8	79,8
Сумма		146,92	89,02	134,70	114,72	104,39	126,40

Примечания: p — уровень значимости различий данных по отношению к контролю; p1 — уровень значимости различий данных по отношению к группе «Диабет без препаратов».

Таблица 2

Влияние никотинамида и препаратов «цитофлавин» и «катахром» на уровень окисленных и восстановленных форм НАДФ (НАДФ и НАДФН) в сетчатке крыс со стрептозотоциновым диабетом (нмоль/г ткани)

Биохим. показатели	Стат. показатели	Контроль	Диабет, 6 мес				
			Без препаратов	Никотинамид	Цитофлавин	Катахром	Катахром + цитофлавин
НАДФ	n	14	10	10	12	9	10
	M	3,16	2,23	2,54	2,62	2,37	2,68
	m	0,24	0,27	0,23	0,20	0,22	0,24
	p	—	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
	%	100,0	70,6	80,4	82,9	75,0	85,1
	p1	—	—	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	%1	—	100,0	113,9	117,5	106,3	120,2
НАДФН	n	14	10	10	12	9	10
	M	13,60	7,58	9,52	10,20	8,18	10,92
	m	1,38	0,86	0,68	0,75	0,79	0,74
	p	—	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01	>0,05
	%	100,0	55,7	70,0	75,0	60,1	80,3
	p1	—	—	>0,05	<0,05	>0,05	<0,01
	%1	—	100,0	125,6	134,6	107,9	144,1
Сумма		16,76	9,81	12,06	12,82	10,55	13,60

Примечания: p — уровень значимости различий данных по отношению к контролю; p1 — уровень значимости различий данных по отношению к группе «Диабет без препаратов».

Рассматривая данные о содержании НАДН, можно отметить, что уровень его при развитии диабета был повышен до (32,34±3,90) нмоль/г, что составило 150,4 % по сравнению с контролем. При применении никотинамида уровень НАДН составил (28,10±2,32) нмоль/г — 130 %. Введение препарата цитофлавин повышает уровень НАДН до (26,92±2,14) нмоль/г — 125 %. Применение катахрома повышает содержание НАДН до (29,03±2,70) нмоль/г — 135 %. При сочетанном применении цитофлавина и катахрома этот показатель повышается до (25,80±2,10) нмоль/г — 120 % по отношению к контролю.

Согласно полученным экспериментальным данным, уровень НАДФ в группе животных с диа-

бетом без применения препаратов был снижен до (2,23±0,27) нмоль/г, что составило — 70,6 % по сравнению с контрольными данными. При применении никотинамида содержание НАДФ составило (2,54±0,23) нмоль/г — 80,4 %. В группе животных с применением цитофлавина уровень НАДФ составил (2,62±0,20) нмоль/г — 82,9 % по сравнению с контролем. При введении катахрома диабетическим животным уровень НАДФ составил (2,37±0,22) нмоль/г — 75 % по отношению к контролю. При совместном применении указанных препаратов содержание НАДФ составило (2,68±0,24) нмоль/г — 85,1 %.

Содержание НАДФН у диабетических животных без применения препаратов составляло

(7,58±0,86) нмоль/г, т. е. 55,7 % по сравнению с контролем. При применении никотинамида уровень НАДФН составил (9,52±0,68) нмоль/г — 70 %. В группе животных с применением цитофлавина уровень НАДФН составил (10,20±0,75) нмоль/г — 75 %. При применении катахрама у диабетических животных содержание НАДФН составило (8,18±0,79) нмоль/г — 60,1 %. При сочетанном применении катахрама и цитофлавина уровень НАДФН составил (10,92±0,74) нмоль/г — 80,3 %.

Как видно из представленных данных, при развитии экспериментального диабета в сетчатке резко снижается уровень НАД и НАДФН. Однако концентрация восстановленного НАДН повышается, вследствие чего происходит резкое снижение окислительного потенциала НАД/НАДН.

Оценивая в целом полученные нами данные, необходимо учитывать, что никотинамид, как предшественник биосинтеза никотинамидных коферментов, способствует существенному повышению их окисленных форм и значительно меньше — восстановленных, что приводит к повышению величин соотношения НАД/НАДН и НАДФ/НАДФН в цитозоле и митохондриях клеток головного мозга и других органов. Никотинамид опосредованно через биосинтез НАД и нормализацию редокс-состояния свободных НАД-пар обеспечивает необходимую координацию в функционировании дегидрогеназ, редуктаз и пероксидации липидов и, таким образом, уменьшение количества нейротоксичных продуктов перекисного окисления липидов. Антиоксидантные эффекты исследуемых протекторных соединений также могут частично опосредствоваться их гипогликемическим действием, которое сопровождается замедлением неферментативного гликозилирования белков с последующим восстановлением их биологических функций [12, 15, 16, 25, 29, 34].

Таким образом никотинамид и препараты его содержащие могут быть рекомендованы как антиоксидантное средство в комплексной терапии при диабетической ретинопатии.

ВЫВОДЫ

1. В условиях развитой формы стрептозотоцинового диабета применение никотинамида существенно повышает уровень окисленной формы НАД и восстановленной формы НАДФН в сетчатке глаз экспериментальных животных.

2. Из двух изученных никотинамидсодержащих препаратов (цитофлавин и катахрам) цитофлавин оказывает отчетливое нормализующее воздействие на уровень окисленной и восстановленной форм никотинамидных коферментов. Сочетанное применение цитофлавина и катахрама оказывает наиболее выраженный эффект на содержание и соотношение окислительной и восстановленной форм НАД и НАДФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахритдинова Ф. А., Камилова К. А. Биохимические параметры оценки эффективности нейропротекторного лечения диабетической ретинопатии // Офтальмология. — 2010. — Т. 7. — № 3. — С. 46–49.
2. Великий М. М., Бурда В. А., Биронт Н. Б. Вплив нікотинаміду на активність ферментів антиоксидантного захисту при експериментальному діабеті // Укр. біохім. Журн. — 1996. — Т. 68. — № 2. — С. 109–114.
3. Леус Н. Ф. Что общего у катаракты, диабетической ретинопатии, герпетического кератита? или обоснование целесообразности коррекции уровня глутатиона при заболеваниях органа зрения / Н. Ф. Леус. — Одесса. ООО Фармацевтическая компания «Здоровье», 2009. — 34 с.
4. Леус Н. Ф. Исследование процессов детоксикации гидропероксидов в тканях глаза при моделировании катаракты у животных со стрептозотоциновым диабетом / Леус Н. Ф., Бен Абдаллах Анис Бен Слимен, Журавков Ю. А // Офтальмол. журн. — 2011. — № 3. — С. 60–64.
5. Могилевский С. Ю., Чуйко А. Л. Влияние различных форм витамина В₆ на уровень продуктов перекисного окисления липидов в сетчатке животных при развитии стрептозотоцинового диабета // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. — 2010. — № 6. — Т. 102. — С. 228–239.
6. Могилевский С. Ю., Чуйко О. Л. Ефективність використання коферментної форми вітаміну В₆ в комплексі лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії: 6 місяців спостережень. // Вісник морської медицини. — 2011. № 3 (53) Матеріали конференцій «Коферменти у медичній практиці» — С. 118–120.
7. Наследов А. SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. // Спб.: Питер, 2005. — 416 с.
8. Олейник Т. В. Современные патогенетически ориентированные пути профилактики и лечения начальных стадий диабетической ретинопатии: автореф. дис.... докт. мед. наук: спец.14.01.18 — «Офтальмология» / Олейник Т. В. — Одесса, 2010. — 25 с.
9. Павлюченко К. П., Олейник Т. В. Исследование окислительно-восстановительного состояния никотинамидных коферментов в сетчатке при моделировании стрептозотоцинового диабета // Офтальмол. Журн. — 2004. — № 5. — С. 70–73.
10. Полторак В. В., Блох К. О., Малащенко А. М. Экспериментальное моделирование сахарного диабета для изучения специфического эффекта новых антидиабетических веществ // Метод. рекомендации. — Харьков, 1991. — 19 с.
11. Шиманський І. О., Кучмеровська Т. М., Донченко Г. В. Корекція нікотіноїл-ГАМК оксидативного стресу за діабетичної нейропатії // Укр. біохім. Журн. — 2002. — Т. 74. — № 5. — С. 89–95.
12. Alenzi F. Q. Effect of nicotinamide on experimental induced diabetes // Iran J. Allergy Asthma Immunol. — 2009. — Vol. 8. — № 1. — P. 11–18.
13. Araki T., Sasaki Y., Milbrandt J. Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration // Science. — 2004. — Vol. 305. — P. 1010–1013.
14. Charron M. J., Bonner-Weir S. Implicating PARP and NAD⁺ depletion in type I diabetes // Nat. Med. — 1999. — Vol. 5. — P. 269–270.

15. **Chong Z. Z., Lin S. H., Maiese K.** Nicotinamide modulates mitochondrial membrane potential and cysteine protease activity during cerebral vascular endothelial cell injury // *J. Vasc. Res.* — 2002. — Vol. 39. — № 2. — P. 131–147.
16. **Gale E. A.** Theory and practice of nicotinamide trials in pre-type 1 diabetes // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 9. — P. 375–379.
17. **Gale E. A., Bingley P. J., Emmett C. L.** European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomized controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 925–931.
18. **Gallo C. M., Smith D. L., Smith J. S.** Nicotinamide clearance by Pnc1 directly regulates Sir2-mediated silencing and longevity // *Mol. Cell. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — № 3. — P. 1301–1312.
19. **Giblin F. T., Reddy V. N.** Pyridine nucleotides in ocular tissue as determined by the cycling assay // *Exp. Eye Res.* — 1980. — Vol. 31. — P. 601–609.
20. **Ibrahim S. S., Rizk S.** Nicotinamide: a cytoprotectant against streptozotocin-induced diabetic damage in wistar rat brains // *African J. Biochem. Res.* — 2008. — Vol. 2. — № 8. — P. 174–180.
21. **Khan J. A., Forouhar F., Tao X.** Nicotinamide adenine dinucleotide metabolism as an attractive target for drug discovery // *Expert Opin. Ther. Targets.* — 2007. — Vol. 11. — № 5. — P. 695–705.
22. **Kim J. Y., Chi J. K., Kim E. J.** Inhibition of diabetes in non-obese diabetic mice by nicotinamide treatment for 5 weeks at the early age // *J. Korean Med. Sci.* — 1997. — Vol. 12. — P. 293–297.
23. **Klaidman L. K., Mukherjee S. K., Adams J. D.** Oxidative changes in brain pyridine nucleotides and neuroprotection using nicotinamide // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2001. — Vol. 1525. — P. 136–148.
24. **Li F., Chong Z. Z., Maiese K.** Cell life versus cell longevity: the mysteries surrounding the NAD⁺ precursor nicotinamide // *Curr. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 13. — № 8. — P. 883–895.
25. **Lin S.-J., Guarente L.** Nicotinamide adenine dinucleotide, a metabolic regulator of transcription, longevity and disease // *Curr. Opin. Cell Biol.* — 2003. — Vol. 15. — P. 241–246.
26. **Maier K. G.** Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase and diabetes: vascular implications // *Vasc. Endovasc. Surg.* — 2008. — Vol. 42. — № 4. — P. 305–313.
27. **Maiese K., Chong Z. Z.** Nicotinamide: necessary nutrient emerges as a novel cytoprotectant for the brain // *Trends Pharmacol.* — 2003. — Vol. 24. — № 5. — P. 228–232.
28. **Maiese K., Chong Z. Z., Hou J.** The vitamin nicotinamide: translating nutrition into clinical care // *Molecules.* — 2009. — Vol. 14. — P. 3446–3485.
29. **Maiese K., Chong Z. Z.** Nicotinamide: necessary nutrient emerges as a novel cytoprotectant for the brain // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2003. — Vol. 24. — № 5. — P. 228–232.
30. **Masiello P., Broca C., Gross R.** Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide // *Diabetes.* — 1998. — Vol. 47. — № 2. — P. 224–229.
31. **Melo S. S., Arantes M. R., Meirelles M. S.** Lipid peroxidation in nicotinamide-deficient and nicotinamide-supplemented rats with streptozotocin-induced diabetes // *Acta Diabetol.* — 2000. — Vol. 37. — № 1. — P. 33–39.
32. **Michno A., Bielarczyk H., Pawelczyk T.** Alterations of adenine nucleotide metabolism and function of blood platelets in patients with diabetes // *Diabetes.* — 2007. — Vol. 56. — P. 462–467.
33. **Mokudai T., Ayoub I. A., Sakakibara Y., Lee E. J.** Delayed treatment with nicotinamide (vitamin B₃) improves neurological outcome and reduces infarct volume after transient focal cerebral ischemia in wistar rats // *Stroke.* — 2000. — Vol. 31. — P. 1679–1685.
34. **Mukherjee S. K., Klaidman L. K., Yasharel R.** Increased brain NAD prevents neuronal apoptosis in vivo // *Eur. J. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 330. — P. 27–34.
35. **Obrosova I., Yefimov A., Tsuruk V.** Biochemical mechanisms of hypoglycemic and hypolipidaemic effects of nicotinamide in various types of diabetes // *Diabetol. Croat.* — 1987. — Vol. 16. — P. 21–35.
36. **Obrosova I. G., Stevens M. J., Lang H. J.** Diabetes-induced changes in retinal NAD-redox status: pharmacological modulation and implications for pathogenesis of diabetic retinopathy // *Pharmacol.* — 2001. — Vol. 62. — № 3. — P. 172–180.
37. **Obrosova I. G., Drel V. R., Pacher P.** Oxidative-nitrosative stress and poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) activation in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. — P. 3435–3441.
38. **Obrosova I. G., Li F., Abatan O. I.** Role of poly(ADP-ribose) polymerase activation in diabetic neuropathy // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53. — P. 711–720.
39. **Reddy S., Bibby N. J., Wu D.** A combined casein-free-nicotinamide diet prevents diabetes in the NOD mouse with minimum insulinitis // *Diab. Res. Clin. Practice.* — 1995. — Vol. 29. — P. 83–92.
40. **Sasaki Y., Araki T., Milbrandt J.** Stimulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthetic pathways delays axonal degeneration after axotomy // *J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 26. — № 33. — P. 8484–8491.
41. **Stevens M. J., Li F., Drel V. R.** Nicotinamide reverses neurological neurovascular deficits in streptozotocin diabetic rats // *J. Pharm. Exp. Ther.* — 2006. — P. 1–20.
42. **Ungerstedt J. S., Blomback M., Soderstrom T.** Nicotinamide is a potent inhibitor of proinflammatory cytokines // *Clin. Exp. Immunol.* — 2003. — Vol. 131. — P. 48–52.
43. **Vidal J., Fernandez-Balsells M., Aguilera E.** Effects of nicotinamide and intravenous insulin therapy in newly diagnosed type 1 diabetes // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23. — № 3. — P. 360–364.
44. **Yang T., Sauve A. A.** NAD metabolism and sirtuins: metabolic regulation of protein deacetylation in stress and toxicity // *AAPS J.* — 2006. — Vol. 8. — P. E632–E643.

Поступила 25.12.2012.

THE INFLUENCE OF NICOTINAMIDE AND PREPARATIONS CONTAINING IT ON THE LEVEL OF OXIDATED AND REDUCED FORMS OF NICOTINAMIDE COENZYMES IN THE RETINA OF RATS WITH STREPTOSOTOCINE DIABETES

V. N. Sakovich, Ahmad Abed Al Raheem Abdallah Aqrabawi

Dnepropetrovsk, Ukraine

Our study nicotinamide and preparations containing it (cytoflavin and catachrom) with advanced form of experimental diabetes on 65 white Wistar rats.. With the development of streptozotocin diabetes after 6 months in the retina of the eye revealed the influence of drugs nikotinamidsoderzhaschih (cytoflavin and catachrom) to the level of oxidized and reduced forms of nicotinamide coenzymes in the retina of rats.



УДК 617.741-004.1:616.379-008.64+615.356:577.164.32]-022.77

ВЛИЯНИЕ ФЛАВОНОИДА РУТОЗИДА НА РАЗВИТИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАТАРАКТЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

К. П. Павлюченко, д. мед. н., проф., **С. Ю. Могилевский**, д. мед. н., проф.,

Е. А. Гудзенко, врач

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

У роботі наводяться дані експериментального дослідження. Під спостереженням знаходилися три групи експериментальних тварин — кроликів породи «Шиншила». 1 група — контрольна, 2 група — тварини з експериментальним стрептозотоциновим діабетом, 3 група — тварини з експериментальним стрептозотоциновим діабетом, у яких в раціон живлення був включений біофлавоноід рутозід. Вивчали вплив рутозиду на частоту виникнення і швидкість розвитку діабетичної катаракти. Встановлена виражена антикатарактальна дія рутозиду починаючи з 8 тижня експерименту.

Ключевые слова: экспериментальный диабет, диабетическая катаракта, профилактика, рутозид.

Ключові слова: експериментальний діабет, діабетична катаракта, профілактика, рутозид.

Введение. Главной причиной слепоты и слабости зрения в мире является катаракта. По данным ряда исследователей, число незрячих вследствие этого заболевания составляет более 20 млн [2,4].

Количество таких больных, по всей вероятности, будет расти в связи с увеличением продолжительности жизни населения в большинстве стран мира. Кроме того, в результате повышения уровня общего фона радиации на земном шаре следует ожидать не только увеличения частоты возникновения катаракты, но и развития этого заболевания у лиц более молодого возраста, вследствие чего к 2020 году прогнозируется прирост количества больных с катарактой до 40 млн [4,22].

Доказано, что наличие системной патологии организма значительно повышает риск развития катаракты. Так, давно известен тот факт, что у лиц, страдающих сахарным диабетом (СД), катаракта встречается гораздо чаще [5,14].

Установлено, в частности, что в развитии диабетической катаракты у лиц сравнительно молодого возраста важная роль принадлежит сорбитному пути усвоения глюкозы хрусталиком. Сорбит же накапливается по мере длительности диабета при избытке

глюкозы в ткани хрусталика, сопровождаемом возрастанием активности альдозоредуктазы, катализирующей превращение глюкозы в сорбит, и снижением активности сорбитолдегидрогеназы, окисляющей сорбит до фруктозы. Избыток сорбитола накапливается внутри клеток, поскольку он не может свободно диффундировать через клеточные мембраны. Накопление в клетках сорбитола, обладающего большой осмотической силой, приводит к повышению осмотического давления. Сорбитоловая гиперосмолярность вызывает накопление воды и ионов Na^+ с одновременной потерей ионов K^+ [1,9,12,16].

При диабете, кроме того, углеводы, и прежде всего глюкоза и глюкозо-6-фосфат, способны к неэнзиматическому связыванию с белками в медленно развивающемся процессе гликозилирования. В данное время дискутируется, в частности, роль этих процессов также при возрастной катаракте [24].

При этом в качестве пусковых метаболических нарушений, приводящих к поражению тканей хрусталика, рассматривается повышенный уровень не столько глюкозы, сколько целого ряда метаболитов

© К. П. Павлюченко, С. Ю. Могилевский, Е. А. Гудзенко, 2013