

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЕКСАМЕТАЗОНА ДЛЯ
КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ВСАСЫВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ ПРИ
ОСТРОМ Т-2-ТОКСИКОЗЕ**

Скалич И.П.*, Жуков В.Е.

ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии»

Федерального Медико-биологического Агентства России,

400048, Волгоград, ул. Землячки, 12.

Телефон/Факс: (8442) 78-62-57, e-mail:niigtp@rihtop.ru

Резюме. Цель исследования заключалась в изучении возможности профилактического и лечебного применения дексаметазона для коррекции нарушений всасывания глюкозы при остром Т-2-токсикозе у белых беспородных крыс. Т-2-токсин вводили внутривентрально на уровне $1/2$ DL_{50} (1,4 мг/кг), дексаметазон - внутримышечно в дозе 0,02 мг/кг. Глюкокортикоид инъектировали как до воздействия токсина (за 0,5ч), так и после (через 0,5 и 3 ч). Установлено, что Т-2-токсин ингибировал всасывание глюкозы на 30,0%.

Дексаметазон (независимо от времени поступления) стимулировал перенос глюкозы через апикальную мембрану энтероцита, при этом наибольшее увеличение транспорта углевода (до 220,0%) регистрировалось в случае превентивного применения гормона.

Ключевые слова: Т-2-токсин, глюкоза, дексаметазон, энтероцит.

**THE EFFECTIVENESS OF APPLYING DEXAMETHASONE IN ORDER TO
ELIMINATE GLUCOSE MALABSORPTION PRODUCED BY ACUTE T-2
TOXICOSIS**

Skalich I.P.*, Zhukov V.E.

Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology of Federal Medical and
Biological Agency of Russia

Summary. The aim of this study was to investigate the possibility of applying dexamethasone for prevention and treatment purposes to eliminate glucose malabsorption produced by acute T-2 toxicosis in white outbred rats. T-2 toxin was administered intragastrically at a dose level of $1/2$ DL_{50} (1.4 mg/kg), dexamethasone - intramuscularly at a level of 0.02 mg/kg. Glucocorticoid was injected 30 minutes before the exposure or 30 minutes and 3 hours after the intoxication. It was revealed that T-2 toxin inhibited glucose absorption by 30.0%. A dexamethasone administration stimulated glucose penetration through the apical membrane of the enterocyte independent on the time while maximum stimulation glucose penetration (by 220.0%) was registered for prevention administration of the hormone.

Key words: T-2 toxin, glucose, dexamethasone, enterocyte.

Введение. Симптоматика отравления T-2 токсином свидетельствует о дисфункции ряда органов и систем, в том числе и системы пищеварения [1, 2, 3]. Вовлеченность желудочно-кишечного тракта в патологический процесс при T-2 токсикозе обуславливает развитие нарушений всасывания воды и пищи [4, 5, 6, 7].

Вследствие этого поиск эффективных препаратов, способных предотвращать или нивелировать указанные негативные процессы представляется актуальным.

Учитывая значимость кортикоидов для нормализации ассимиляции питательных веществ в кишечнике при отравлениях различными ядами, было признано рациональным провести исследования влияния глюкокортикоида- дексаметазона на усвоение глюкозы, а также эффективность препарата в условиях T-2 токсикоза.

Цель исследований заключалась в определении эффективности использования дексаметазона для коррекции нарушений всасывания глюкозы при остром T-2 токсикозе.

Выбор лекарственного средства осуществлялся с учетом мембранотропных свойств T-2- токсина [8]. Дексаметазон, препарат группы глюкокортикостероидов, использовался в качестве антиоксиданта, механизм действия которого включает в себя формирование ковалентных связей с образующимися свободными радикалами, что сопровождается стабилизацией клеточных мембран и мембран органелл, а также предупреждает гидролиз фосфолипидов и влияет на углеводный обмен [9, 10].

Материалы и методы исследования. Объектом изучения являлся T-2-токсин, который представлял собой порошок белого цвета, хорошо растворимый в органических растворителях (спирте, ацетоне и т.д.) и не растворимый в воде.

Опыты проводились на белых беспородных крысах-самцах. Токсин применялся внутрижелудочно в виде водно-спиртового раствора из расчета 1 мл на 100 г массы тела животного. Соотношение спирта и воды составляло 1: 20.

Дексаметазон представлял собой водный раствор дексаметазон -21-фосфата натрия, 1 мл которого содержал 4 мг действующего начала в пересчете на сухой вес. Доза глюкокортикоида рассчитывалась, исходя из терапевтической суточной дозы для взрослого человека - 8 мг/день [11, 12].

На первом этапе исследований была определена средняя смертельная доза (DL_{50}) вещества.

На втором этапе было проведено 2 серии экспериментов. В первой серии изучалось усвоение глюкозы при введении только дексаметазона, а во второй – только действие T-2-токсина на уровне $\frac{1}{2} DL_{50}$. Дексаметазон инъецировали внутримышечно.

На третьем этапе исследований оценивалось эффективность совместного действия глюкокортикоида и Т-2 токсина. Вещества вводились в тех же дозах, что и в опытах с «изолированным» применением. Дексаметазон инъецировали как превентивно (за 0,5 ч до моделирования интоксикации - I – подопытная группа), так и после (через 0,5 и 3ч, соответственно II и III группы подопытных крыс).

В экспериментах второго и третьего этапов подопытные группы насчитывали по 8 особей, тестирование которых осуществляли через 24ч. Контрольная группа состояла из такого же количества интактных животных.

Исследование всасывания глюкозы проводили в условиях *in vitro* с помощью аккумулирующего препарата слизистой, выделенного из проксимального отдела тонкого кишечника. В качестве субстрата использовали 10 мМ раствор углевода, приготовленный на растворе Рингера, инкубацию препарата осуществляли в течение 0,5ч в анаэробных условиях. Количество глюкозы в ткани препарата определяли биохимически (по методу Нельсона, в модификации А.М. Уголева) [13].

Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, достоверными считали изменения при $P \leq 0,05$ [14].

Содержание подопытных животных и обращение с ними соответствовали требованиям ГОСТа Р 53434-2009 [15].

Результаты и обсуждение. При однократном воздействии токсина была выявлена зависимость "доза - эффект", что позволило получить следующие токсикометрические характеристики: $DL_{50} = 2,80 \pm 0,14$ мг/кг, $DL_{16} = 1,60$ мг/кг, $DL_{84} = 6,30$ мг/кг. Статистическая обработка осуществлялась методом пробит-анализа (по Миллеру и Тейнтеру) [16].

Клиника интоксикации характеризовалась угнетением двигательной активности, гиперемией видимых слизистых (с точечными геморрагиями), взъерошенностью шерсти и диареей, реакция на внешние раздражители была снижена. Гибель большинства животных, получавших токсин на уровне DL_{50} , наступала в течение суток после воздействия.

Таким образом, исследуемый образец Т-2-токсина по величине DL_{50} (2,80 мг/кг) и клинике интоксикации соответствовал сложившимся представлениям о токсических свойствах вещества [17, 18].

Воздействие Т-2-токсина в дозе $\frac{1}{2} DL_{50}$ (1,40 мг/кг) сопровождалось гиподинамией, гиперемией видимых слизистых, диареей. Случаев гибели подопытных животных зарегистрировано не было.

Анализ результатов второго этапа исследований позволил констатировать, что инъекционное введение дексаметазона не сопровождалось изменением транспорта углевода через апикальную мембрану энтероцита, так как полученные данные были близки к среднему количеству глюкозы, аккумулированной в ткани препарата у животных контрольной группы ($12,40 \pm 0,95$ ммоль/мг). Наряду с этим у подопытных особей, подвергнутых воздействию Т-2 токсина на уровне 1,4 мг/кг, наблюдалось снижение транспорта глюкозы на 30,0% в сравнении с контролем (интактными крысами).

Следовательно, токсин оказывал ингибирующее влияние на усвоение глюкозы.

Цифровой материал третьего этапа экспериментов приведен в таблице.

Таблица – Влияние дексаметазона на всасывание глюкозы тонким кишечником белых беспородных крыс-самцов, подвергнутых воздействию Т-2-токсина в дозе $1/2 DL_{50}$.

Содержание глюкозы при комбинированном действии токсина и глюкокортикоида			
Действие Т-2 токсина	Условия применения дексаметазона		
	за 0,5ч до воздействия токсина (I группа)	через 0,5ч после введения токсина (II группа)	через 3 ч после введения токсина (III группа)
$7,15 \pm 0,68$ ммоль/мг	$22,91 \pm 1,22^*$ ммоль/мг	$17,64 \pm 1,65^*$ ммоль/мг	$12,91 \pm 1,31^*$ ммоль/мг
*- различия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ и выходили за пределы ($M \pm 2\sigma$) физиологических показателей животных, которым вводился только Т-2 токсин			

Сопоставление данных, представленных в таблице, свидетельствовало о том, что профилактическое применение дексаметазона увеличило на 220,0% ассимиляцию углевода у подопытных крыс, в сравнении с животными, получавшими только Т-2 токсин.

Лекарственный препарат оказывал потенцирующий эффект и при инъекциях после воздействия Т-2-токсина, при этом у подопытных крыс, которым глюкокортикоид вводили через 0,5 ч., аккумуляция глюкозы возросла на 148,0%, тогда как при применении препарата через 3 часа повышение концентрации сахара в стенке кишечника составило 80,0%.

Обнаруженный эффект потенцирования, очевидно, связан с действием Т-2 токсина и кортикоида на идентичные рецепторы. Однако, из-за вероятных различий в кинетических характеристиках (что может быть связано и с хорошей растворимостью в воде) дексаметазон успевал блокировать часть рецепторов, даже спустя 3 часа после интоксикации.

Наряду с выявлением ингибирования Т-2-токсином пассивного транспорта глюкозы через апикальную мембрану энтероцита и коррегирующего действия глюкокортикоида, полученные результаты позволяют предположительно высказаться и о

возможных интимных механизмах нарушения процессов ассимиляции сахара в кишечной стенке в условиях Т-2 токсикоза.

Известно, что мембраностабилизирующий эффект дексаметазона связан с подавлением синтеза перекисных соединений [9, 10]. Поскольку его применение устраняет негативное действие токсина на транспорт сахара, то следует предположить, что дисфункция мембраны энтероцита обусловлена, в частности, и интенсификацией образования перекисей, инициированного токсином. Также не исключено, что избыточное накопление продуктов перекисидации может быть связано и с уменьшением выработки кортикоидов вследствие снижения уровня АКТГ из-за дезорганизации нейро-эндокринной системы [19, 20, 21].

Выводы

1. Однократное действие Т-2-токсина ингибировало всасывание глюкозы.
2. Профилактическое применение дексаметазона оказывала выраженный потенцирующий эффект на ассимиляцию сахара через апикальную мембрану энтероцита после однократного применения Т-2-токсина.
3. Применение дексаметазона на фоне Т-2 токсикоза стимулировало транспорт глюкозы через мембрану энтероцита.

Литература

1. Тутельян, В.А. Микотоксины (медицинские и биологические аспекты) / В.А.Тутельян, Л.В. Кравченко // М.: Медицина, 1985.- 318 с.
2. Головчак, Н.П. Структура та вплив мікотоксинів на живі організми / Н.П. Головчак // Вісник Львів. Ун-ту. Серія біологічна.- 2007.-вип.43.- С.49-55.
3. Hussein, S. Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. / S.Hussein, M. Jeffrey // Toxicology —2001. —V.167, N2. —P. 101-134.
4. Jakevich, V. Pathohistological changes in small and large intestine of rats acutely intoxicated with T-2-toxin / V. Jakevich., V. Kilibarda [et al.] // Archiv of Oncology, 2001.- P.1.-№ 3.- p. 41-43.
5. Aziz, N.H. Effect of T-2 toxin on histopathological change in rabbits / N.H. Aziz, A.M. El- Aziz, M.A. Orm an Rochea // Biomed. Lett.- 1995.- Vol. 51, № 204.- P.271-281.
6. Матвеева, Е.Л. Морфологическое обоснование применения лечебных и профилактических средств при отравлении животных диоксином, сочетанном воздействии

- Т-2-токсина и афлатоксина В₁: автореф. дис. докт. биол. наук - Казань: ФГУ «Федеральный центр токсикологической и радиационной безопасности животных», 2007.- 46 с.
7. Jakevich, V. Gastroprotective effects of novel antidotal combination in rats acutely poisoned by T-2toxin / V. Jakevich, A. Boarov- Stan, R. Resanovi // *Acta Veterinaria*, 2010.-Vol. 60, No. 5-6.-P.461-478.
 8. Ahmadi, K. Effect of T-2 Toxin on Cell Death and Nitric Oxide Release by Mice Peritoneal / K. Ahmadi, M. Riazipoor // *Macrophages Journal of Military medicine*.- 2007.-V. 9, №1.- P.54-61.
 9. Schaaf, M. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance / M.Schaaf, J.A.- Cidlowski // *J. Steroid Biochem. Mol.Biol.*, 2003.- №83.- P.37-48.
 10. Prigent, H. Sciens review: mechanisms of impaired adrenal function in sepsis and molecular actions of glucocorticoids / H. Prigent, V. Maxime, D. Annane // *Critical Care*, 2004.-№ 8.- P. 243-252.
 11. Лекарственные средства: свойства, применение, противопоказания: Справочник / Под ред. М.А. Ключева. - М.: Русская книга, 1993.- С.143-144.
 12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией Р.У. Хабриева.- М.: Медицина, 2005.- С. 47-54.
 13. Уголев, А.М. Исследование пищеварительного тракта человека / А.М. Уголев, Н.Н. Тимофеева, Н. Иезуитова.- Л.: Наука.- 1969.-243 с.
 14. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С.Гланц.- М.: Практика, 1999.- 459 с.
 15. ГОСТ Р 53434-2009 Принципы надлежащей лабораторной практики. Введен 2009-12-2 - № 554-ст.
 16. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л.Беленький.- Л.: Мед. литература.- 1963.-152с.
 17. Лодвигов, Э.Ю. Комбинированное воздействие на животных ионизирующего излучения, карбофоса, Т-2-токсина и изыскание лечебно-профилактических средств: автореф. дис... канд. биол. наук. – Казань, 2011.- 21с.

18. Баранец, А.А. Патогенное действие микотоксинов на организм животных и его оценка с помощью методов *in vitro* / А.А.Баранец, Г.А. Пригорелов //Актуальные проблемы животноводства, ветеринарной медицины, переработки сельскохозяйственной продукции и товароведения: Материалы международной научно-практической конференции. – Воронеж: ФГОУ ВПО ВГАУ, 2010. –с. 158-161.
- 19.Головчак, Н.П. Морфофункціональний стан нервової тканини головного мозку свиней за дії розчину гіпохлориту натрію на тлі експериментального Т-2 токсикозу. Біохімічний та гістологічні аспекти / Н.П. Головчак, Г.І.Тарновська, Г.І.Коцюмбас, Д.І.Санагурський // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.- 2007.- №1.- С.34-42.
- 20.Головчак, Н.П. Вплив Т-2-токсину на функціональні процеси головного мозку / Н.П. Головчак, А.В. Тарновська, Г.І. Коцюмбас, Д. І. Санагурський //Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі и патології : Тези доповідей III Всеукраїнської наукової конференції, присвяченої 70-річчю с дня народження Г.Н. Чайченка: Київ.- 2006.- С. 123-124.
21. Брезвин, О.М. Токсикодинамика Т-2 токсина при применении раствора гипохлорита натрия: автореф. дис... канд. вет. наук.- Львов, 2005.-23 с.