

“Гепаторенальный синдром у крыс с аллоксановым диабетом и его коррекция производными хитозана”

Ассистент кафедры биологической химии

Самаркандского государственного медицинского университета

Назарова Махбуба Эркин кизи

Актуальность. По данным Международной диабетической Федерации, более 425 миллионов человек во всем мире страдают от этого заболевания, и большинство из них больны сахарным диабетом 2 типа. В 1980 году во всем мире диабетом болели 108 миллионов человек, а к 2014 году это число достигло 422 миллионов. (Всемирная организация здравоохранения [ВОЗ], 2020 г.). По оценкам, к 2045 году 700 миллионов взрослых во всем мире будут страдать диабетом. (Международная диабетическая федерация [ИДФ], 2020 г.) В 2014 году этим заболеванием страдало 422 миллиона человек, но в настоящее время установлено, что это заболевание увеличивается у людей в старшем возрастном диапазоне [1,4,9]. Другие виды заболеваний почек и печени также значительно больше часто встречается у людей с диабетом. Следует сказать, что он нарастает. В том числе гепаторенальный синдром, он часто встречается у людей с диабетом. Гепаторенальный синдром (HRS) определяется как необъяснимое прогрессирующее повышение уровня креатинина в сыворотке крови у пациентов с хроническим заболеванием печени. ГРС представляет собой завершающую стадию процесса, связанную с прогрессирующим снижением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Диагноз ставится путем исключения других причин почечной недостаточности, так как специфического диагностического теста не существует. В 1956 г. был идентифицирован особый тип острой почечной недостаточности, связанный с низким диурезом и очень низкой экскрецией натрия с мочой без протеинурии [2,7]. При патологоанатомическом исследовании этих больных

отмечено сохранение гистологической структуры почки. В 1969 г. почки трупных доноров с ГРС функционировали нормально [2]. Таким образом, можно сделать вывод, что ГРС является не заболеванием почек, а дисфункцией почек, возникающей в результате системного заболевания. Заключительным лечением является трансплантация печени (ТП). Гепаторенальный синдром (ГРС) встречается часто, на его долю приходится 10% госпитализированных пациентов с циррозом печени и асцитом. При декомпенсированном циррозе вероятность развития ГРС с асцитом колеблется от 8 до 20% в год и возрастает до 40% в течение 5 лет. Целью лечения ГРС является ранняя диагностика, эффективное и своевременное лечение, а главное профилактические мероприятия. должно быть. Несмотря на все варианты лечения, вероятность неудачи все еще высока.

HRS был впервые классифицирован Международным клубом асцитистов в 1994 году на две группы, тип 1 и тип 2. Согласно этой классификации, HRS 1 типа связан с удвоением или снижением уровня креатинина в сыворотке крови до уровня более 2,5 мг/дл. в клиренсе креатинина, так как скорость клубочковой фильтрации снижается менее чем до 20 мл/мин менее чем за 2 недели [5-7]. ГРС 1-го типа обычно следует за провоцирующим фактором, таким как инфекционные заболевания, особенно спонтанный бактериальный перитонит (СБП), который считается наиболее важным фактором для ГРС [8–11]. HRS типа 2 представляет собой умеренную и стабильную форму почечной недостаточности с уровнем креатинина в сыворотке выше 1,5 мг/дл и часто связан с задержкой натрия [5,7]. HRS типа 2 обычно возникает спонтанно в результате рефрактерного асцита [5].

В дополнение к этим данным следует учитывать, что уровень креатинина не всегда повышен при почечной недостаточности при декомпенсированном циррозе печени [12,13]. Возможно, даже легкая почечная недостаточность может быть связана с плохим прогнозом у пациентов с циррозом печени [1,14]. В соответствии с классификацией

RIFLE (Risk Injury Failure Loss End-Stage Renal Disease) было показано, что даже небольшое повышение уровня креатинина в сыворотке крови у пациентов с циррозом может быть связано с клинически важными исходами [15,17]. Соответственно, Международный клуб асцитистов и Инициатива по качеству острого диализа предложили новое определение острого повреждения почек. Это новое определение определяется как увеличение сывороточного креатинина на 0,3 мг/дл или более-менее чем за 48 часов или увеличение на 50% по сравнению с исходным уровнем за предыдущие 6 месяцев, независимо от последнего уровня сывороточного креатинина. уровни [18].

Цель исследования: Установить механизм влияния свойств хитозана на гепаторенальный синдром у крыс с аллоксановым диабетом и повысить эффективность лечения.

Объект и предмет исследования: Белые лабораторные крысы-самцы, кровь крыс, сыворотка крови, суточная моча, высоко-, средне- и низкомолекулярный хитозан для исследований.

Методы исследования: В работе использовались следующие лабораторные методы исследования:

Метод и результаты. Нагруженные инсулином наночастицы триметилхитозана были получены от доктора Г. Калантаряна. Это клиническое исследование было проведено в Хамадане. Университет медицинских наук в 2016 г. Крысы-самцы Wistar(n = 25) массой в среднем 200 г (от 8 до в возрасте 10 недель) содержали в стандартных клетках с регулируемой температурой ($25\pm 2^\circ\text{C}$), освещением.(12-часовой цикл свет/темнота) и бесплатный доступ к коммерческой диета для крыс и водопроводная вода вволю на протяжении всего акклиматизационный и экспериментальный периоды. Все процедуры по лечению животных были одобрены Исследовательский комитет Медицинского университета Хамедана наук, Иран (Res: IR.UMSHA.REC.1395.110).

Диабет 1 типа индуцировали внутрибрюшинным (в/б) введение

стрептозотоцина (СТЗ, Sigma) (60 мг/кг, растворенного в 0,1 М цитратно-натриевом буфере, рН 4,5) и контроль крысам вводили только цитратный буфер. Через 72 ч СД верифицировался путем измерения уровня глюкозы в крови (после голодание в течение ночи) с использованием полосок с реагентом на глюкозооксидазу (Accucheck; Roche, Германия). Животные с голодающей кровью уровень глюкозы ≥ 200 мг/дл считался диабетическим. После этого крысы с диабетом были случайным образом разделены на пять групп, и после 8 недель индукции диабета, лечение было через 2 недели. Исследуемые группы были такими следуют ($n = 5$ в каждой группе): нормальный контроль (С), диабетический группа без лечения (СД), диабетическая группа, получавшая наночастицы на основе хитозана (DM?NP, 1 мл через зонд), диабетическая группа, получавшая 8 МЕ/кг инсулин-нагруженного триметила наночастицы хитозана (DM?N.in, 1 мл через зонд) и диабетическая группа, получавшая 8 МЕ/кг коммерческого инсулина.

Вес и уровень глюкозы в крови крыс измеряли до инъекции СТЗ и через 3 дня, 8 недель и 10 недель после индукции диабета. Все животные были принесены в жертву конец 10-й недели. Кровь собирали пункцией нижней полая вена во время жертвоприношения. Образцы сыворотки отделяли центрифугированием в течение 10 мин при 1500 г и хранили при -20°C до использования для дальнейшего анализа. Образцы почек иссекали, быстро промывали холодом. PBS, замороженный в жидком азоте и хранящийся при -70°C .

Результаты этого исследования показали, что пероральные дозы инсулина наночастицы триметилхитозана, подобные инъекционному инсулину, может снизить уровень глюкозы в крови и улучшить повреждение почек вызванные гипергликемией. Поскольку пероральные наночастицы триметилхитозана, нагруженные инсулином, не имеют побочных эффектов, как инъекционный инсулин; поэтому пероральное введение инсулина нагруженные хитозан-альгинатные наночастицы могут быть хорошими

выбор для дальнейших исследований по улучшению лечения типа 1 диабет.

Введение лекарств обычно проводится для лечения прогрессирующего заболевания и является идеальным лекарством должен быть способен достигать конкретного места действия и накапливаться до его эффективной концентрации. Для введения лекарственных средств было разработано и использовано множество подходов. и наиболее распространенным является пероральное введение, которое, как было показано, эффективно, вызывает минимальный побочный эффект и простота применения. Хитозан широко используется в фармацевтической промышленности для систем доставки лекарств в различных формах, включая таблетки, микросферы, мицеллы, вакцины, нуклеиновые кислоты, гидрогели, наночастицы и конъюгаты (Джаббал и др., 2012). Хитозан используется для высвобождения инсулина, гентамицина сульфата, диклофенак, кларитромицин, циметидин, фамотидин, бычий сывороточный альбумин, клозапин, овальбумин, доксорубин, офлоксацин, 5-фторурацил (Bansal et al., 2011).

В настоящем исследовании панцирь раков был использован для производства биотехнологического продукта путем деминерализация, удаление белка и небольшого количества жиров с превращением хитина в оболочке к хитозану. Это достигается с помощью сильной щелочи, такой как натрий гидроксид. Хитин превращается в хитозан, потому что гидроксид натрия обладает способностью удалить ацетильную группу у углерода номер два хитина, чтобы стать хитозаном. Степень деацетилирование (ДД) колеблется от 56% до 99%, в зависимости от источника хитина (вида) и способ приготовления (Акакуру и Исиуку, 2017). Это соответствует качеству (степень деацетилирования) хитозана, полученного в данном исследовании. Определение качества производства хитозана имеет важное значение, поскольку основные параметры, влияющие на характеристики хитозана – его молекулярная масса и степень деацетилирования, влияющие на растворимость, реологические и физические свойства (Хан, 2002). Степень

деацетилирования дополнительно влияет другими факторами, такими как концентрация щелочи, используемой при ее производстве, реакция температура, время реакции и размер частиц (Akakuru and Isiuku, 2017). Однако, согласно Ли и др. (1992) для желаемой растворимости хитозана деацетилирование хитина должно быть достигнуто не менее чем на 70% или выше. Значение DD также имеет решающее значение, поскольку оно важно в оценка применения хитозана, полученного в пищевых, медицинских и фармакологических промышленности (Кумирска и др., 2010). Кроме того, метод, используемый для определения DD также определяет процентное значение. В настоящем исследовании титриметрический метод с использованием метилового в качестве индикатора использовался оранжевый цвет. Показано, что этот метод является простым, быстрым, широко адаптируемый и недорогой, который имеет потенциал для широкого использования, особенно в развивающиеся страны, где FTIR и ¹H ЯМР дороги. Несколько методов были разработана и оценена DD хитозана (Shigemasa et al., 1996; Kumirska et al., 2010). Однако в настоящее время не существует стандартного метода, используемого различными исследовательскими отраслями для таким образом, оценка DD приводит к изменению допустимых диапазонов.

Заключение.

1. Synthesis and Evaluation of the Antidiabetic Potentials of Chitosan Combinations with Metformin and Momordica Balsamina Leaf Extract in Alloxan-Induced Diabetic Rats Dutse Journal of Pure and Applied Sciences (DUJOPAS), *Vol. 7 No. 3a September 2021*
2. Study of Insulin-Loaded Chitosan Nanoparticle Effects on TGF-b1 and Fibronectin Expression in Kidney Tissue of Type 1 Diabetic Rats 26 June 2018 Association of Clinical Biochemists of India 2018
3. Evaluation of the therapeutic effectiveness of melatonin in experimental diabetes mellitus / F.A. Bidzhieva, K.S. Elbekyan, Y.I. Ivolga, M.G. Gevandova //

Annali d'Italia. Scientific Journal of itali. Via Carlo Pisacane, 10, Florence, Itali. – 2020. –Vol.2, №10. – P. 8-9

4. Influence of Melatonin on the Processes of Tissue Energy Supply in Diabetes Mellitus / F. Bidzhieva, K. Elbekyan., E. Diskaeva., S. Hunanyan // V International Conference of Biotechnology and Health. Yerevan, Armenia, October 29-31. – 2020.– P. 53-54.

5. DNK TUZILISHI GENETIK TRANSFORMATSIYA JARAYONI, TADQIQOTLAR TAXLILI ZA Saidmurodova, ME Nazarova, SE Keldiyorova - Eurasian Journal of Academic Research, 2022

6. EXINOKOKKOZ BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA BIOKIMYOVIY KO'RSATGICHLAR TAHLILIXalikov Khaxxor Mirzaevich, Sattarova Xulkar G'ayratovna, Mamedov Arzu Nazirovich, Nazarova Maxbuba Erkinovna

7. Determination of alanine aminotransferase in blood by virtual laboratory method on a biochemical analyzer ZR Mamadaliyeva, M E.Nazarova

8. Mamadaliyeva Z. R. et al. Biochemical processes in saliva //ISSUE. – 2021. – T. 8. – C. 2181-1601.

9. Kenjayevich B. A. et al. Investigation of the skin-resorptive effect of manufactured chitosan //european journal of modern medicine and practice. – 2022. – T. 2. – №. 5. – C. 102-106.

10. Nazarova M. E. Alloksan diabetli kalamushlarda gepatorenal sindrom va uni davolashda xitozan hosilalarini qo'llash //Science and Education. – 2023. – T. 4. – №. 2. – C. 68-72.

11. Saidmurodova Z. A., Nazarova M. E., Keldiyorova S. E. DNK TUZILISHI GENETIK TRANSFORMATSIYA JARAYONI, TADQIQOTLAR TAXLILI //Евразийский журнал академических исследований. – 2022. – Т. 2. – №. 4. – С. 121-124.

12. Mirzaevich X. K. et al. EXINOKOKKOZ BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA BIOKIMYOVIY KO'RSATGICHLAR TAHLILI //ЖУРНАЛ

ГЕПАТО-ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. – 2022. – №. SI-3.

13. Mamadaliyeva Z. R. et al. Determination of alanine aminotransferase in blood by virtual laboratory method on a biochemical analyzer //Thematics Journal of Chemistry. – 2022. – Т. 6. – №. 1.

14. Xusanovich U. G. O. et al. The fauna of mosquitoes (diptera: Phlebotomina) and its epidemiological importance in the skin leishmaniosis of uzbekistan. – 2022.

15. НАЗАРОВА М. Э. ЗНАЧЕНИЕ ВОДОРОСЛЕЙ В НАРОДНОМ ХОЗЯЙСТВЕ //ББК 60 С 56. – 2019. – С. 289.