

нове поливинилового спирта и арабиногалактана с левофлоксацином // Журнал прикладной химии. 2013. Т. 86. № 4. С. 650-654.

8. Федота Н.В., Шулунова А.Н., Квочко А.Н. Анализ распространенности заболеваний органа зрения у собак и кошек в г. Ставрополе // Тенденции развития ветеринарной хирургии. материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 95-летию кафедры общей, частной и оперативной хирургии УО ВГАВМ. Витебск, 2021. С. 136-137.

9. Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Браженко А.В., Ишмакова З.Р., Гирфанов И.Ф. Раз-

работка состава и технологии глазных лекарственных пленок с экстрактом алоэ // Фармация и фармакология. 2016. Т. 4. № 4. С. 48-54.

10. Ярмamedов Д.М., Медведева М.В., Липатов В.А., Затолокина М.А., Ярмamedова О.М. Фармакологическая эффективность комбинированных глазных лекарственных пленок на основе левофлоксацина и декспантенола, а также дексаметазона и декспантенола при лечении инфицированных ожогов роговицы // Научные результаты биомедицинских исследований. 2021. Т. 7. № 4. С. 388-399.

УДК: 612.128:636.2

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.2.58

## СОСТОЯНИЕ ГЛЮКОНЕОГЕННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ НАНОКОМПОЗИТНОГО ВОДНОГО РАСТВОРА ФУЛЛЕРЕНА C60

Алексеев А.А. – асп. 2 курса каф. морфологии, патологии животных и биологии, Пудовкин Н.А. – д.б.н., и.о. зав. каф. морфологии, патологии животных и биологии, Салаутин В.В. – д.в.н., профессор каф. морфологии, патологии животных и биологии, Клюкин С.Д. – к.в.н., ассистент каф. морфологии, патологии животных и биологии (ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ)

**Ключевые слова:** фуллерен, печень, глюконеогенная функция, глюкоза. **Key words:** fullerene, liver, gluconeogenic function, glucose.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 22-26-00019 «Разработка антиоксидантных и противоопухолевых ветеринарных препаратов на основе нанофуллеренов»*



### РЕФЕРАТ

Биосовместимые наночастицы привлекают внимание исследователей как средства коррекции широкого спектра заболеваний. Наноструктура на основе углерода – фуллерен C60 – является одним из самых перспективных соединений. Однако применение соединений на основе наночастиц фуллеренов остается ограниченным. Поэтому разработка отечественных инновационных лекарственных соединений на основе фуллеренсодержащих наночастиц является одним из приоритетных направлений ветеринарной медицины. Исследования проводили в лаборатории кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова». Первая группа служила контролем. Водный раствор фуллерена C60 вводили в дозе 1 мл на (по ДВ

5 мг/кг) 1 кг массы тела (первая опытная группа животных). Так же вводили соединение на основе водного раствора фуллерена C60 включающего в себя водный раствор фуллерена C60, L-карнозина и янтарной кислоты в следующем соотношении компонентов, мас./мг: водный раствор фуллерена C60, стабилизированный плурониом F-127, – 5 мл (5 мг по ДВ), L-карнозин – 50 мг, янтарная кислота – 50 мг на 1 кг массы тела (вторая опытная группа). Изучаемые соединения вводили внутримышечно, однократно. Глицериновую нагрузку проводили через 24 часа после введения изучаемых соединений. Установлено, что водные растворы фуллерена C60 оказывают отчетливое влияние на обмен углевода в организме белых крыс. Первоначальный уровень глюкозы в крови у животных всех групп оказался примерно на одном уровне, однако самая высокая скорость глюконеогенеза установлена у животных первой опытной группы. Что же касается глюконеогенной функции печени, то у животных после введения водных растворов фуллерена C60 прирост новообразованной глюкозы и скорость глюконеогенеза значительно превышали контрольные значения. Полученные результаты свидетельствуют об изменении обмена глюкозы после введения водных растворов фуллеренов.

## ВВЕДЕНИЕ

Печень обладает высоким уровнем метаболизма и выполняет множество функций в организме [1,2,4,6].

Гомеостаз глюкозы является основой поддержания биологических функций организма, которые в основном зависят от взаимодействия секреторной способности поджелудочной железы, выработки эндогенной глюкозы и утилизации периферических тканей. Для выполнения своей функции главную роль играет эндогенный выход глюкозы, который в основном происходит в печени. В условиях голодания печень принимает более 90% эндогенного выхода глюкозы через печеночный глюконеогенез, что имеет большое значение для поддержания гомеостаза глюкозы. Следовательно, печень играет центральную роль в контроле выработки глюкозы. Обмен глюкозы строго регулируется в организме для обеспечения энергетических потребностей жизненно важных функций. Печень играет важную роль в контроле гомеостаза глюкозы, контролируя различные пути метаболизма глюкозы, включая гликогенез, гликогенолиз, гликолиз и глюконеогенез. Как острая, так и хроническая регуляция ферментов, участвующих в метаболических путях, необходима для правильного функционирования этих сложных переплетенных систем. Аллостерический контроль с помощью различных промежуточных продуктов метаболизма, а также посттрансляционные модификации этих мета-

болических ферментов составляют острый контроль этих метаболических путей, и контролируемая экспрессия генов, кодирующих эти ферменты, имеет решающее значение для обеспечения долгосрочной регуляции этих метаболических путей. В частности, показано, что несколько ключевых факторов транскрипции участвуют в контроле метаболизма глюкозы, включая гликолиз и глюконеогенез в печени [7].

Биосовместимые наночастицы привлекают внимание исследователей как средства коррекции широкого спектра заболеваний. К ним относятся, в частности, наночастицы на основе металлов и их оксиды, липосомы и мицеллы, которые в сочетании с антифибротическими агентами (цисплатин, доксорубин и куркумин) способны доставлять их в печень. Наноструктура на основе углерода – фуллерен C60 – является одним из самых перспективных соединений [3].

Однако применение соединений на основе наночастиц фуллеренов остается ограниченным. Поэтому разработка отечественных инновационных лекарственных соединений на основе фуллереносодержащих наночастиц является одним из приоритетных направлений ветеринарной медицины.

Целью работы – явилось изучение изменений глюконеогенной функции печени у лабораторных животных под действием водных растворов фуллерена C60.

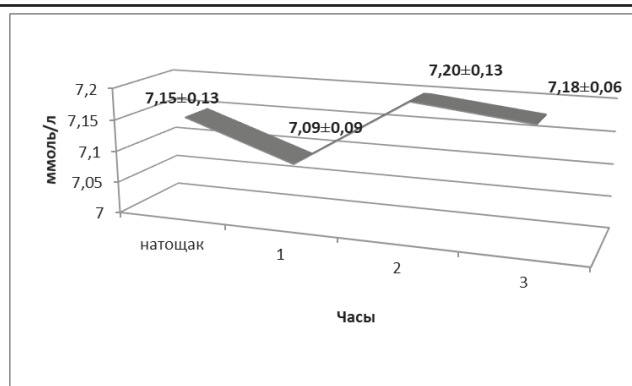


Рис. 1 Изменение содержания глюкозы в крови белых крыс после нагрузки глицерином (контрольная группа)

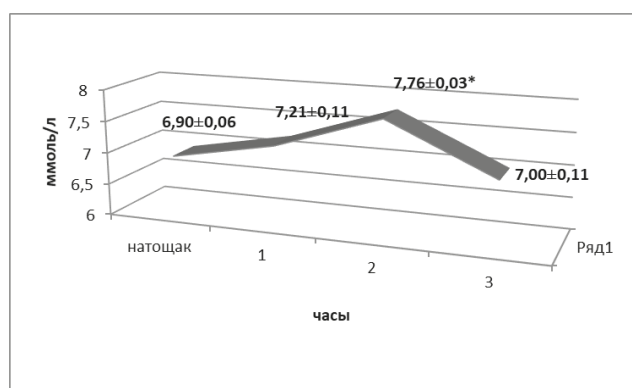


Рис. 2 Изменение содержания глюкозы в крови белых крыс после нагрузки глицерином (1 опытная группа животных)

Примечание: достоверность различий относительно натощак: \* –  $p \leq 0,05$

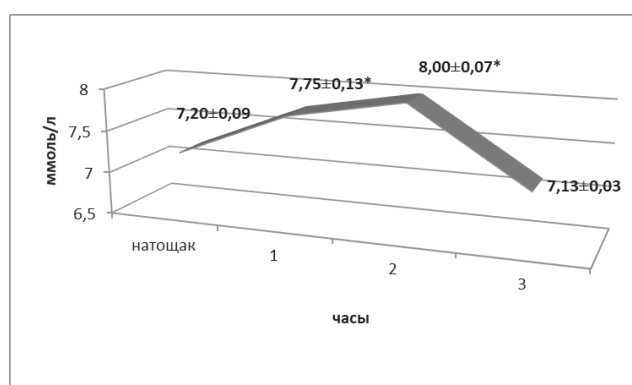


Рис. 3 Изменение содержания глюкозы в крови белых крыс после нагрузки глицерином (2 опытная группа животных)

Примечание: достоверность различий относительно натощак: \* –  $p \leq 0,05$

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили в лаборатории кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова».

Для исследований были сформированы 3 группы (контрольная и две опытных) белых крыс линии Wistar, массой тела 180 – 200 г, возрастом 3 мес. Животных подбирали в группы по принципу аналогов по 6 в каждой.

Контрольная группа состояла из интактных животных. Первой опытной группе животных вводили водный раствор фуллерена C60 в дозе 1 мл на (по ДВ 5мг/кг) 1 кг массы тела. Второй опытной группе вводили соединение на основе водного раствора фуллерена C60 включающего в себя водный раствор фуллерена C60, L-карнозина и янтарной кислоты в следующем соотношении компонентов, мас./мг: водный раствор фуллерена C60, стабилизированный плуронином F-127, – 5 мл (5 мг по ДВ), L-карнозин – 50 мг, янтарная кислота – 50 мг на 1 кг массы тела. Изучаемые соединения вводили внутримышечно, однократно. Глицериновую нагрузку проводили через 24 часа после введения изучаемых соединений.

Определение биохимических показателей на анализаторе IDEXX Catalyst (США).

Полученный цифровой материал подвергали статистической обработке на персональном компьютере с использованием стандартной программы вариационной статистики Microsoft Excel. Для оценки значимости различий использовали коэффициент Стьюдента, при критическом уровне значимости 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Печень и почки считаются единственными органами, способными выделять эндогенную глюкозу, потому что являются единственными тканями, которые синтезируют глюкозо-6-фосфатазу, фермент, катализирующий последнюю ферментную стадию, общую для гликогенолиза и глюконеогенеза. Установлено, что активность глюкозо-6-фосфатазы, обнаружен-

ная в большинстве тканей, за исключением печени и почек, обусловлена неспецифической активностью фосфатазы [5].

Следовательно, идентификация молекулярных механизмов, регулирующих глюконеогенез в печени, имеет решающее значение для разработки улучшенных терапевтических стратегий лечения различных заболеваний.

Первым этапом наших исследований было определение глюкозы натощак в крови белых крыс. Результаты исследований представлены на рисунках.

Анализируя результаты рисунка 1 установлено, что достоверных различий в уровне глюкозы в крови контрольных животных не установлено. После введения глицерина животным первой опытной группы установлено постепенное повышение уровня глюкозы в крови на 1 и час на 4,5% и 12,5% соответственно, относительно контроля (рис.2). На 3 час концентрация глюкозы возвращается к уровню контрольных животных.

Исходное содержание глюкозы в крови у животных второй опытной группы составило  $7,20 \pm 0,09$  ммоль/л, на первый час изучаемый показатель вырос до  $7,75 \pm 0,13$  ммоль/л, что на 7,6% выше исходного уровня (рис.3). На второй час концентрация глюкозы выросла на 11,1% ( $8,00 \pm 0,07$  ммоль/л) относительно исходного уровня. На третий час, искомым показатель понизился до первоначального уровня (рис.3).

Далее были рассчитаны показатели, характеризующие глюконеогенез. Полученные данные представлены на рисунке 4.

Установлено, что прирост новообразованной глюкозы у животных после введения водных растворов фуллерена C60 увеличивался. Прирост новообразованной глюкозы у животных опытных групп составил  $0,96 \pm 0,09$  ммоль/л и  $0,73 \pm 0,06$  ммоль/л, что выше 2 и 1,5 раза, соответственно, по сравнению с контрольными животными ( $0,50 \pm 0,08$  ммоль/л).

Установлено, что глюкоза функционирует как основное «топливо» для активных тканей, таких как мозг и клетки крови млекопитающих. Печень играет реша-

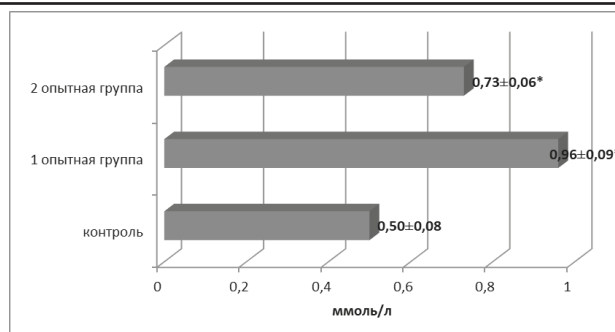


Рис. 4 Расчётные показатели прироста новообразованной глюкозы после введения водных растворов фуллерена C<sub>60</sub> (ммоль/л)

Примечание: достоверность различий относительно контроля: \* –  $p \leq 0,05$

ющую роль в поддержании гомеостаза глюкозы, поскольку она является основным органом для хранения глюкозы в форме гликогена, а также для выработки эндогенной глюкозы путем глюконеогенеза.

Близко к этим данным по смыслу находится и скорость глюконеогенеза. Этот показатель повысился у животных опытных групп в 2 и 1,5 раза по сравнению с контрольным уровнем. Возможно, это связано с особенностями фармакокинетики водных растворов фуллерена в организме белых крыс, а также продуктами распада фуллеренов, которые препятствуют проникновению глюкозы в периферические ткани.

Скорость глюконеогенеза определяется как доступность глюконеогенных субстратов, которые контролируют ключевые этапы глюконеогенеза. Регулирование глюконеогенеза происходит на нескольких уровнях, таких как секреция гормонов, транскрипция генов и посттрансляционная модификация. В ответ на стимуляцию внешних факторов стимулируются или подавляются гормональные сигналы, которые, в свою очередь, модулируют глюконеогенные пути, регулируют экспрессию генов и продукцию глюкозы [8].

## ВЫВОДЫ

Таким образом, анализируя полученные гликемические кривые установлено, что водные растворы фуллерена C<sub>60</sub> оказывают отчетливое влияние на обмен углеводов в организме белых крыс. Первоначальный

уровень глюкозы в крови у животных всех групп оказался примерно на одном уровне, однако самая высокая скорость глюконеогенеза установлена у животных 1 группы. Что же касается глюконеогенной функции печени, то у животных после введения водных растворов фуллерена C<sub>60</sub> прирост новообразованной глюкозы и скорость глюконеогенеза значительно превышали контрольные значения. Полученные результаты свидетельствуют об изменении уровня глюкозы после введения водных растворов фуллеренов.

**THE STATE OF GLUCONEOGENIC LIVER FUNCTION OF WHITE RATS UNDER THE INFLUENCE OF A NANOCOMPOSITE AQUEOUS SOLUTION OF FULLERENE C<sub>60</sub>** Alekseev A.A. - asp. 2 courses of the Department of Morphology, Pathology of animals and Biology, Pudovkin N.A. - d.b.n., Acting Head of the Department of Morphology, Pathology of Animals and Biology, Salautin V.V. - d.v.n., Professor of the Department of Morphology, Pathology of Animals and Biology, Klyukin S.D. - Ph.D., assistant of the Department of Morphology, Pathology of animals and Biology (Saratov State University)

## ABSTRACT

Biocompatible nanoparticles attract the attention of researchers as a means of correcting a wide range of diseases. The carbon-based nanostructure, fullerene C<sub>60</sub>, is one of the most promising compounds. However,

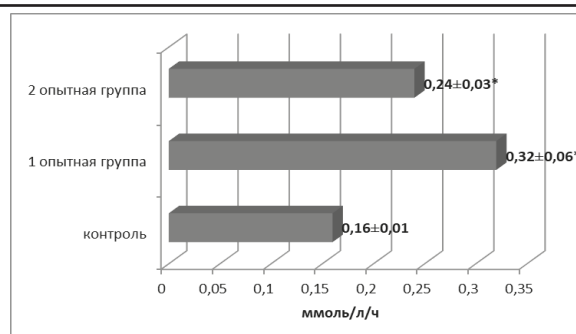


Рис. 5 Расчётные показатели скорости глюконеогенеза после введения водных растворов фуллерена C<sub>60</sub> (ммоль/л/ч)

Примечание: достоверность различий относительно контроля: \* –  $p \leq 0,05$

the use of compounds based on fullerene nanoparticles remains limited. Therefore, the development of domestic innovative medicinal compounds based on fullerene-containing nanoparticles is one of the priority areas of veterinary medicine. The research was carried out in the laboratory of the Department of "Morphology, Pathology of Animals and Biology" of the Saratov State Agrarian University named after N.I. Vavilov. The first group served as a control. An aqueous solution of fullerene C<sub>60</sub> was administered at a dose of 1 ml per (DV 5 mg / kg) 1 kg of body weight (group 2 animals). A compound based on an aqueous solution of fullerene C<sub>60</sub> was also introduced, including an aqueous solution of fullerene C<sub>60</sub>, L-carnosine and succinic acid in the following ratio of components, wt. / mg: an aqueous solution of fullerene C<sub>60</sub> stabilized with pluronic F-127 – 5 ml (5 mg by DV), L-carnosine - 50 mg, succinic acid - 50 mg per 1 kg of body weight (group 3). The studied compounds were administered intramuscularly, once. Glycerin loading was carried out 24 hours after the introduction of the studied compounds. It was found that aqueous solutions of fullerene C<sub>60</sub> have a distinct effect on carbohydrate metabolism in the body of white rats. The initial blood glucose level in animals of all groups turned out to be approximately at the same level, but the highest rate of gluconeogenesis was found in animals of group 2. As for the gluconeogenic function of the liver, in animals after the introduction of aqueous solutions of fuller-

ene C<sub>60</sub>, the increase in newly formed glucose and the rate of gluconeogenesis significantly exceeded the control values. The results obtained indicate a failure in glucose metabolism after the introduction of aqueous solutions of fullerenes.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андрейцев, М.З. Изменение белкового, азотистого обменов и других биохимических показателей при гепатозе у коров / М.З. Андрейцев // Вестник АГАУ. – 2003. – №1. – С 145.
2. Зирук, И.В. Изучение влияния хелатов на морфометрию гепатоцитов подсывинков /И.В. Зирук // Иппология и ветеринария. – 2019. – №3(33). – С. 112-116.
3. Пиотровский, Л.Б. Фуллерены в биологии / Л.Б. Пиотровский, О.И. Киселев. – СПб.: Росток, 2006. – 336 с.
4. Салаутин, В.В. Морфометрические характеристики гепатоцитов подсывинков при добавлении в рационы разных доз минералов / В.В. Салаутин, И.В. Зирук, А.В. Егунова, Д.В. Кривенко, М.Е. Копчекчи // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2020. – №1. – С. 320-322.
5. Смутнев, П.В. Влияние химио- и пробиотических препаратов на белково-азотистый обмен и глюконеогенную функцию печени кроликов, больных эймериозом : дис. ... канд. вет. наук : 03.00.19: утв. 30.06.09. - Саратов, 2009. 140 с.
6. Струговщиков, А.Ю. Изменение белково-азотистого обмена у здоровых и боль-



ных хламидиозом кошек под влиянием препарата Азитронит / А.Ю. Струговщиков, П.В. Смутнев, Н.А. Пудовкин, В.В. Салаутин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2020. – Т. 244. – №4. – С. 192-196.

7. Petersen, M.C. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease / M.C. Petersen, D.F. Vatner, G.I. Shulman // Nat Rev Endocrinol. – 2017. – V. 13. – P. 572–587. doi: 10.1038/nrendo.2017.80

8. Pilkis, S.J. Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis / S.J. Pilkis, D.K. Granner // Annu Rev Physiol. – 1992 – V.54. – P.885–909. doi: 10.1146/annurev.ph.54.030192.004321

УДК 615.33:619:636.5.034

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.2.64

## ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИБАКТЕРИОЗЕ ЦЫПЛЯТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЗАРАЖАЮЩЕЙ ДОЗЫ

1, 2Мазур А.Д.- млад. науч.сотр., 1Скворцов В.Н.- д. в. н., руководитель филиала, 1Юрин Д.В.- к. в. н., стар. науч. сотр., 1Горбанёва А.С.- млад.науч.сотр.

1Белгородский филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко РАН» 2ФГБОУ ВО «Белгородский государственный аграрный университет им. В.Я. Горина»

**Ключевые слова:** колибактериоз, цыплята, экспериментальная инфекция, фторхинолоны, левофлоксацин, заражающая доза, лечебно-профилактическая эффективность. **Key words:** colibacillosis, chickens, experimental infection, fluoroquinolones, levofloxacin, infecting dose, therapeutic and prophylactic effectiveness.



### РЕФЕРАТ

Целью работы являлось изучение лечебно-профилактической эффективности левофлоксацина при экспериментальном заражении цыплят различными заражающими дозами *Escherichia coli*: 1 DLM и 4 DLM (минимальная летальная доза). Проведено два опыта на цыплятах кросса Хайсекс Браун в возрасте двух суток. В первом опыте находилось 6 групп цыплят по 25 голов в каждой. Препарат назначали в свободном доступе с питьевой водой за сутки до заражения. Цыплятам 1-4 групп выпаивали левофлоксацин в дозах 50, 100, 200 и 300 мг/л воды в течение 5 дней. Пятая группа цыплят служила контролем, шестая являлась интактной. Заражение проводили *E. coli* в концентрации 150 млн. микробных тел / 0,5 мл (1 DLM) внутрибрюшинным способом. Второй опыт провели аналогично первому, однако заражающая доза была увеличена в 4 раза (4 DLM). Назначение препарата в дозе 300 мг/л воды и в первом опыте при заражении 1 DLM, и во втором опыте (заражающая доза – 4 DLM), показало одинаковый высокий лечебно-профилактический эффект – 96 %. Применение левофлоксацина в дозе 200 мг/л воды в первом опыте показало 100 % эффективность. Во втором опыте использование препарата в той же дозе способствовало выживанию 88 % заражённых цыплят. При употреблении лекарственного средства в концентрации 100 мг/л воды видна достоверная разница полученных результатов. Так, в первом опыте выжило 88 % цыплят. Во втором опыте с увеличением заражающей дозы до 4 MLD выжило всего лишь 52 % цыплят. Назначение левофлоксацина в концентрации 50 мг/л воды не оказывало существенного терапевтического эффекта.