
СПІВЗАСНОВНИКИ

Національна академія медичних наук України •
Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України» •
Державне підприємство «Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України» •
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фармакологів України»

ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ЛІКАРСЬКА ТОКСИКОЛОГІЯ PHARMACOLOGY AND DRUG TOXICOLOGY

Науково-практичне видання

Журнал заснований у серпні 2007 р.

№ 4–5 (55)/2017

Виходить 1 раз на 2 місяці

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ

- Бондаренко Л. Б.* Метаболічний синдром: епігенетичні фактори.....3
Шляховенко В. О., Орловський О. А., Самойленко О. А., Вербиненко А. В.
Рибонуклеази – можливий новий напрям у розробці методів лікування пухлин 13

СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЇ

- Беленичев І. Ф., Литвиненко Е. С.* Нейропротекторная активность модуляторов тиол-дисульфидной системы в условиях моделирования глутаматной эксайтотоксичности *in vitro* 20
Кабачна І. В., Дроговоз С. М., Кабачний В. І., Палагіна Н. Ю. Дослідження аналептичної активності похідного сірко- та азотвмісних гетероциклів на моделі кетамінового наркозу 27
Криворучко Т. М. Оцінка спектра антипаркінсонічної дії гліцину сумісно з амантадином у щурів за умов екстрапірамідних порушень 33
Ларіонов В. Б., Головенко М. Я. Молекулярний докінг бенздіазепінів – алостеричних модуляторів ГАМК-рецептора..... 38
Штриголь С. Ю., Цивунін В. В., Штриголь Д. В., Лебединець І. О., Койро О. О. Експериментальне обґрунтування доцільності використання фітопрепаратів у комбінованій фармакотерапії судомних станів 50

У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

- Белікова О. І., Черно В. С., Костенко В. О.* Поєднаний вплив мелатоніну та метформіну гідрохлориду на біохімічні маркери синдрому інсулінорезистентності за умов експериментального гіпопінеалізму..... 57
Демченко С. А., Бобкова Л. С., Баглай О. Ю., Вороніна А. К., Демченко А. М. Гепатопротекторна активність похідних 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-тріазациклопента[сd]азулену 66
-

<i>Khromov A., Dobrelyya N., Strielkov I., Klymenko K., Novokhatska T., Dosenko V., Soloviev A. Inhibition of PKC-delta expression using siRNAs restores coronary dilation in rats with streptozotocin-induced diabetes.....</i>	71
<i>Садогурська К. В., Косу́ба Р. Б., Яре́мій І. М., Зелений В. Г. Вивчення гіпоглікемічної активності нанохрому цитрату в тварин з експериментальним цукровим діабетом 2 типу.....</i>	82
<i>Фіцнер О. А., Хайтович М. В. Квантово-фармакологічне дослідження антиоксидантних властивостей мелатоніну.....</i>	89
<i>Яцина О. І., Паршиков О. В., Костєв Ф. І., Соловйов А. І. Зміни скоротливої діяльності гіперактивного сечового міхура щурів під впливом троспію хлориду</i>	96

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ

<i>Трутаєв С. І., Штриголь С. Ю., Кошова О. Ю., Лебединець І. О. Результати дослідження специфічної токсичності таблеток «Долосан Форте®».....</i>	102
--	-----

СОДЕРЖАНИЕ	111
-------------------------	-----

CONTENT	112
----------------------	-----

К. В. Садогурська, Р. Б. Косуба, І. М. Яремій, В. Г. Зеленюк

Вивчення гіпоглікемічної активності нанохрому цитрату в тварин з експериментальним цукровим діабетом 2 типу

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Ключові слова: нанохрому цитрат, гіпоглікемічна дія, цукровий діабет 2 типу

Сьогодні проблема цукрового діабету (ЦД) з огляду на його поширеність, тяжкість перебігу та ускладнень є однією з найактуальніших у світі. За даними ВООЗ та Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF) кількість хворих на ЦД коливається від 1,5 до 4,0 %, особливо в розвинутих країнах світу. В Україні показники захворюваності на ЦД щорічно зростають на 5–7 % і сягають понад 2 млн хворих [1]. За класифікацією ВООЗ (1999 р.) розрізняють два основних типи захворювання. ЦД 1 типу – це хронічне автоімунне захворювання, при якому виникає абсолютний дефіцит інсуліну внаслідок гіпофункції β-клітин острівців Лангерганса. За ЦД 2 типу, що також супроводжується гіперглікемією, зумовленою, насамперед, зниженням чутливості інсулінзалежних органів до інсуліну, що призводить до нездатності їх поглинати глюкозу з крові та утилізувати в тканинах (м'язи, печінка, жирова тканина тощо), пригнічується глікогенез з посиленням глюконеогенезу в печінці. Прогнозують, що до 2035 року загальна чисельність хворих на ЦД збільшиться на 55 % і досягне 592 млн осіб, серед яких 90 % матимуть ЦД 2 типу [1].

Для лікування ЦД з замісною метою використовують інсулін та синтетичні гіпоглікемічні пероральні препарати різні за хімічною будовою та механізмом дії, які, на жаль, не позбавлені побічних ефектів [2, 3]. Незважаючи на значний масив клінічних та експериментальних наукових досліджень у цьому напрямі, пошук нових засобів і способів профілактики та лікування

ЦД є однією з актуальних медичних та соціальних проблем сучасності.

Оскільки відомо, що хром як мікроелемент бере участь у регуляції продукції та метаболізмі інсуліну, відіграє важливу роль у вуглеводному, ліпідному, білковому обміні [4, 5], увагу вчених привернула органічна сполука хрому – нанохрому цитрат (НХЦ), отримана в Державному НДІ нанобіотехнологій і ресурсозбереження (м. Київ) [6]. Нашими попередніми скринінговими дослідженнями встановлено наявність у НХЦ гіпоглікемічної дії [8], патогенетичний механізм якої потребує поглибленого вивчення.

Мета дослідження – з'ясувати ефективність застосування нанохрому цитрату як засобу корекції за експериментального ЦД 2 типу.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження виконані на білих безпородних 18-місячних щурах-самцях масою 220–270 г. Тварини були поділені на 4 групи по 6 особин у кожній. До I контрольної групи ввійшли інтактні щури. У тварин II–IV груп моделювали експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) підшкірним введенням дексаметазону (КРКА, Словенія) у дозі 0,125 мг/кг маси тіла впродовж 14 діб, що сприяло відтворенню ЦД 2 типу [7]. Щурам III групи поєднано з дексаметазоном вводили в шлунок НХЦ в умовно ефективній гіпоглікемічній дозі (0,01мг/кг) [8]. Як препарат порівняння обрано еталонний гіпоглікемічний засіб метформін (метформін, таблетки 500 мг, САНДОЗ, Польща), який у вигляді водної суспензії вводили тваринам IV групи в шлунок через зонд у дозі 200 мг/кг [9]. Напередодні за 10–12 год до визначення вмісту глюкози та інсуліну в крові тварин позбавля-

ли їжі за вільного доступу до води. На 14 добу тварин виводили з досліду одномоментною декапітацією під легкою ефірною анестезією, забирали кров для визначення основних показників вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів, а для гістологічного дослідження вилучали підшлункову залозу.

Гіпоглікемічні властивості НХЦ оцінювали за базальною глікемією (у динаміці на 1, 7, 14 добу) та вмістом інсуліну в сироватці крові (на 14 добу дослідження) порівняно з референс-препаратом метформіном. Для оцінки інсулінорезистентності (IR) використовували математичну модель інсулін-глюкозного зв'язку Homeostasis Model Assessment (НОМА) [7]. Концентрацію глюкози натще визначали в збірній з хвостової вени крові за допомогою портативного глюкометра (Accu-Chek ActiveNew, Німеччина), уміст інсуліну в сироватці крові – за допомогою імунолюмінесцентного аналізу на автоматичному імунохемілюмінесцентному аналізаторі (SnibeCo., Ltd, КНР) з використанням тест-набору «Maglumi». Індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) розраховували за формулою [10]:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза (ммоль/л)} \cdot \text{інсулін (мкОд/мл)}}{22,5 \text{ (константа)}}$$

У разі оцінки гіпоглікемічної активності сполук, крім дослідження рівнів глюкози та інсуліну, згідно з методичними рекомендаціями [7], доцільно вивчати також стан обміну білків і ліпідів. Визначення біохімічних показників у сироватці крові проводили фотоколориметрично за загальноприйнятими методиками з використанням діагностичних наборів «Реагент» та НВП «Філісіт-діагностика» (м. Дніпро) [11].

Зразки підшлункової залози для гістологічного дослідження фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в батареї висхідних спиртів та заливали в парафін. Парафінові зрізи (5 мкм завтовшки) після депарафінізації фарбували гематоксиліном і еозином загальновизнаним способом. На зрізах підраховували кількість та розподіл за розміром панкреатичних острівців Лангерганса та їхній клітинний профіль. Препарати вивчали у світлооптичному

мікроскопі ЛЮМАМ-Р8. Цифрові фотокопії зображення отримували за допомогою мікроскопа та цифрового апарата Olympus С 740UZ.

Утримання тварин та всі маніпуляції проводили згідно з національними «Загальними етичними принципами проведення експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.), що узгоджується з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.). Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програм «Excel-7» та параметричних методів статистики з визначенням t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. У таблиці 1 наведено дані щодо динаміки рівня глюкози в контрольних та дослідних тварин натще в процесі моделювання дексаметазонового ЦД і застосування НХЦ. У першу добу концентрація глюкози в крові інтактних та дослідних тварин коливалася в межах норми і не відрізнялася в тварин різних груп.

На 7 добу моделювання контрольної патології концентрація глюкози в крові тварин після введення дексаметазону збільшилася в 1,3 разу. Подібне зростання глікемії спостерігали й у разі поєднаного застосування дексаметазону з НХЦ або метформіном. На 14 добу дексаметазонова глікемія зросла ще майже вдвічі, і порівняно з інтактним контролем рівень глюкози в крові збільшився в 2,6 разу, що є вірогідною ознакою відтворення експериментального ЦД (ЕЦД) 2 типу [7].

У тварин, які отримували з профілактично-лікувальною метою НХЦ, рівень глікемії на 14 добу залишився на попередньому рівні (як на 7 добу), проте, виявився в 2,1 разу нижчим, ніж у тварин з ЕЦД. Аналогічний ефект спостерігали в разі введення метформіну (табл. 1), що свідчить про гіпоглікемічну дію НХЦ, подібну референс-препарату метформіну. Із даних літератури відомо, що гіпоглікемічний ефект НХЦ можливий і за стрептозотоцин-індукованого ЦД [13], а також у разі

Динаміка глікемії в щурів у процесі моделювання цукрового діабету та застосування нанохрому цитрату, ($M \pm m, n = 6$)

Умова досліджу	Уміст глюкози в крові, ммоль/л		
	1 доба	7 доба	14 доба
Інтактний контроль	5,30 ± 0,20	5,40 ± 0,07	5,47 ± 0,21
Дексаметазон, 0,125 мг/кг (контрольна патологія)	5,37 ± 0,26	7,20 ± 0,20*	14,22 ± 0,36*
Дексаметазон + Нанохрому цитрат, 0,01 мг/кг	5,52 ± 0,19	6,47 ± 0,30*	6,63 ± 0,34*/#
Дексаметазон + Метформін, 200 мг/кг	5,65 ± 0,16	7,05 ± 0,35*	6,98 ± 0,41*/#

Примітка. *Різниця вірогідна порівняно з інтактним контролем; #різниця вірогідна порівняно з контрольною патологією ($p < 0,05$).

застосування хрому цитрату за алоксанового ЦД [14].

У тварин з ЕЦД уміст інсуліну в сироватці крові вірогідно підвищився в 2,2 разу (табл. 2), а інсулін-глюкозний зв'язок (індекс НОМА-IR) зріс у 7,2 разу, що є наслідком низької чутливості периферичних тканин до дії інсуліну [12]. Під впливом НХЦ та метформіну рівень інсулінемії порівняно з контрольною патологією вірогідно знизився в 2,3 та 2,6 разу, індекс НОМА-IR – у 6,4 та 6,8 разу відповідно й не суттєво відрізнялися від показників інтактних тварин (табл. 2).

Аналізуючи результати дослідження гіпоглікемічної активності НХЦ на тлі ЕЦД, слід зазначити, що показники глікемії, інсулінемії та інсулін-глюкозного зв'язку (НОМА-IR) знижуються до рівня інтактних тварин.

За дослідження гістоструктури підшлункової залози як основного продуцента інсуліну встановлено, що в інтактних тварин (рис. 1А) острівці Лангерганса зустрічаються майже в кожному полі зору (99 %), розмір їх коливається в середньому в межах (205,0 ± 12,65)

мкм, клітинний профіль на одному гістологічному зрізі острівця становить (84,0 ± 5,69) без ознак альтерації. У тварин з ЕЦД загальна кількість острівців значно менша (до 27 % у полі зору), розміри менші – до (43,0 ± 4,27) мкм, форма змінена до неправильної. Клітинний профіль острівців на одному зрізі в 3,3 разу менший (до (25,50 ± 3,56)), більшість клітин у стані некрозу (рис. 1Б).

У тварин, які отримували НХЦ у процесі моделювання ЦД (рис. 2А), альтеративні прояви в ендокринній частині залози значно зменшилися. Розміри острівців суттєво не відрізнялися від інтактних тварин (217,5 ± 19,36) мкм, їхній клітинний профіль коливався в середньому в межах (133,0 ± 12,4), що дещо більше, ніж в інтактних щурів. У стані некрозу знаходилися лише поодинокі клітини острівців. У разі введення метформіну на тлі ЦД (рис. 2Б) розміри острівців Лангерганса в 1,5 разу менші, ніж при застосуванні НХЦ (у середньому – (140,0 ± 11,1) мкм). Кількість клітин на один гістологічний зріз острівця хоча і наближалася до рівня контролю (67,50 ± 4,98),

Таблиця 2

Уміст інсуліну в крові щурів та індекс інсулінорезистентності НОМА-IR на тлі цукрового діабету 2 типу та застосування нанохрому цитрату ($M \pm m, n = 6$)

Умова досліджу	Контроль (інтактні тварини)	Експериментальний цукровий діабет	Експериментальний цукровий діабет + нанохрому цитрат	Експериментальний цукровий діабет + метформін
Інсулін, мкОД/мл	1,90 ± 0,15	4,20 ± 0,20*	1,80 ± 0,09#	1,60 ± 0,06#
НОМА-IR	0,46 ± 0,03	3,33 ± 0,26*	0,52 ± 0,03#	0,49 ± 0,04#

Примітка. *Різниця вірогідна порівняно з інтактним контролем; #різниця вірогідна порівняно з ЕЦД ($p < 0,05$).

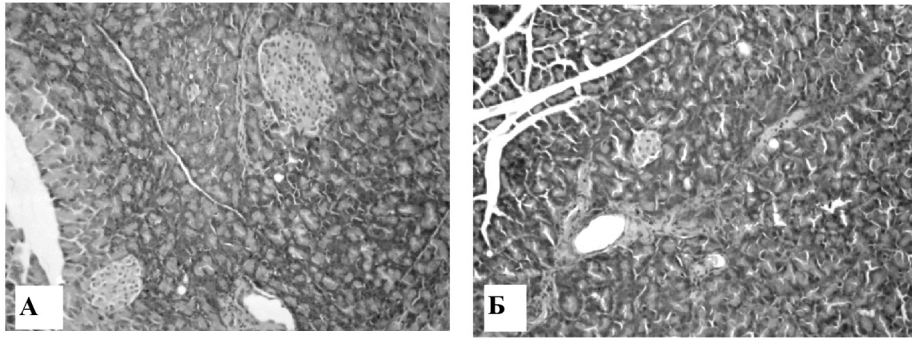


Рис. 1. Ультраструктура острівця підшлункової залози інтактного щура (А) і за цукрового діабету (Б). Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок. 10х. Об. 10х

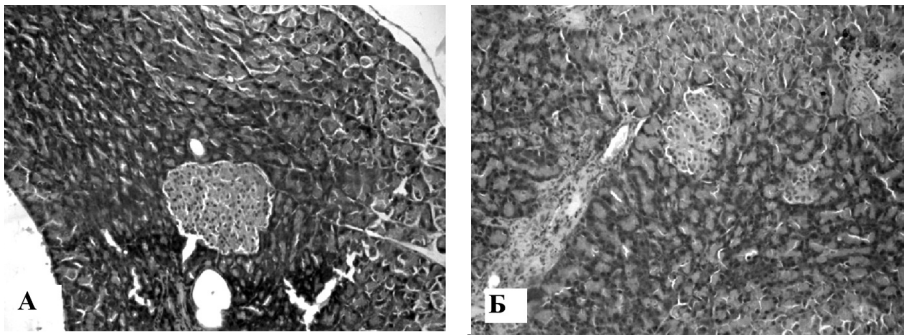


Рис. 2. Ультраструктура острівця підшлункової залози щурів за дії нанохрому цитрату (А) та метформіну (Б) на тлі цукрового діабету. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок. 10х. Об. 10х

однак, майже вдвічі менше клітинного профілю за умов дії НХЦ. Ознаки некрозу мали 3–12 % клітин.

Отже, проведені патоморфологічні дослідження підшлункової залози щурів виявили виразніший позитивний вплив НХЦ на гістоструктуру залози за умов ЕЦД порівняно з дією метформіну.

Проведеними біохімічними дослідженнями встановлено, що в сироватці крові щурів з ЕЦД на 36 % вищий вміст загальних ліпідів, на 83 % – загального холестерину і на 36 % нижчий вміст холестерину ЛПВЩ порівняно з інтактними тваринами (табл. 3), що не протирічить результатам інших дослідників [12]. Такі зміни показників ліпідного обміну можуть бути наслідком гіперглікемії та інсулінорезистентності периферичних тканин і підтверджують відтворення ЕЦД 2 типу [12]. У тварин з ЕЦД не виявлено суттєвих порушень білоксинтезуючої та білірубіндетоксикуючої функцій печінки, оскільки показники вмісту загального білка, альбумінів, білірубіну, сечової кислоти та креатиніну в сироватці крові

вірогідно не відрізнялися від показників інтактних тварин (табл. 3). Проте в сироватці крові таких щурів на 31 % знизився вміст сечовини, що, найімовірніше, свідчить про порушення функціонування в печінці орнітинового циклу сечовиноутворення й узгоджується з даними літературних джерел [12].

У сироватці крові тварин з ЦД, лікованих НХЦ, знизився на 21 % вміст загальних ліпідів, на 36 % – загального холестерину і на 53 % зріс вміст холестерину ЛПВЩ, вміст сечовини піднявся до рівня інтактних тварин. Отримані дані свідчать про гіполіпідемічну, гіпохолестеринемічну дію НХЦ за умов ЕЦД за відсутності впливу на вміст загального білка, альбуміну, креатиніну, сечової кислоти та загального білірубіну (табл. 3).

Профілактично-лікувальне введення метформіну також запобігло розвитку метаболічних порушень, викликаних ЕЦД. Порівняно з нелікованими тваринами в сироватці крові на 39 % знизився вміст загального холестерину і на 38 % підвищився холестерин ЛПВЩ. Усі інші

Біохімічні показники сироватки крові щурів за дії нанохрому цитрату на тлі цукрового діабету ($M \pm m$, $n = 6$)

Умова досліджу / Показник	Контроль (інтактні тварини)	Цукровий діабет	Цукровий діабет + нанохром цитрат	Цукровий діабет + метформін
Загальні ліпіди, г/л	4,14 ± 0,09	5,65 ± 0,34*	4,47 ± 0,07#	4,74 ± 0,25
Холестерин загальний, ммоль/л	2,62 ± 0,14	4,80 ± 0,44*	3,07 ± 0,18#	2,94 ± 0,20#
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	0,91 ± 0,03	0,58 ± 0,05*	0,89 ± 0,04#	0,80 ± 0,04#
Білірубін загальний, мкмоль/л	5,01 ± 0,24	5,54 ± 0,25	5,26 ± 0,20	5,08 ± 0,25
Загальний білок, г/л	54,43 ± 2,17	54,43 ± 4,53	55,61 ± 2,31	53,50 ± 4,10
Альбумін, г/л	39,14 ± 1,29	38,53 ± 1,28	38,17 ± 1,12	37,65 ± 1,19
Креатинін, мкмоль/л	98,84 ± 5,30	110,47 ± 7,13	101,93 ± 6,15	105,51 ± 7,77
Сечова кислота, ммоль/л	0,20 ± 0,01	0,19 ± 0,01	0,19 ± 0,01	0,21 ± 0,01
Сечовина, ммоль/л	7,32 ± 0,55	5,07 ± 0,55*	7,24 ± 0,46#	8,08 ± 0,50

Примітка. *Різниця показників вірогідна порівняно з контролем, #порівняно з ЦД ($p < 0,05$).

показники в сироватці крові суттєво не відрізнялися від інтактних тварин.

Таким чином, застосування НХЦ за ЕЦД 2 типу запобігає наростанню гіперглікемії, ймовірно, шляхом збільшення чутливості інсулінозалежних тканин до гормону та покращання утилізації в них глюкози і, таким чином, запобігає розвитку суттєвих метаболічних порушень, виявляючи гіполіпідемічний та гіпохолестеринемічний ефекти. Саме тому для зниження ризику розвитку судинних ускладнень, які виникають за ЦД, до складу комплексної терапії захворювання доцільно вводити не лише засоби, які ефективно контролюють глікемічний профіль пацієнтів, рівень інсуліну та обмін вуглеводів, але й поліфункціональні препарати, які діють і на інші патогенетичні ланки ускладнень, зокрема, мають антиатерогенну та гіполіпідемічну дію [2]. На основі вищезазначеного, НХЦ може бути запропонований для подальшого вивчення як перспективний засіб у лікуванні ЦД. Поряд з подаль-

шим вивченням патогенетичних механізмів гіпоглікемічної дії нанохрому цитрату доцільно зосередити увагу на дослідженні безпекового його застосування.

Висновки

1. На тлі експериментальної моделі дексаметазонавого ЦД у щурів нанохрому цитрат знижує рівень глікемії, уміст інсуліну у сироватці крові та індекс НОМА-IR до рівня інтактних тварин і запобігає пошкодженню гістоструктури підшлункової залози.
2. Гіпоглікемічний ефект нанохрому цитрату супроводжується нормалізацією порушених показників ліпідного обміну.
3. За ефективністю коригуючого впливу на показники вуглеводного, ліпідного, білкового обміну та протективною дією на морфоструктуру підшлункової залози нанохрому цитрат за експериментального ЦД 2 типу не поступається препарату порівняння метформіну.

1. Ткаченко В. І. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет і його ускладнення серед населення України та у Київській області за 2004–2013 рр. / В. І. Ткаченко, Н. В. Видиборець, О. Ф. Коваленко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2014. – № 2. – С. 177–182.
2. Паньків В. І. Сучасні підходи до медикаментозної профілактики цукрового діабету 2-го типу / В. І. Паньків // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2015. – № 2 (50). – С. 58–63.
3. Metformin: from mechanisms of action to therapies / M. Foretz, G. Bruno, B. Luc [et al.] // Cell Metabolism. – 2014. – V. 20, № 6. – P. 953–966.

4. Микроэлементозы человека / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Раш [и др.]. – Москва : Медицина, 1991. – 496 с.
5. Pechova A. Chromium as an essential nutrient: a review / A. Pechova, L. Pavlata // Veterinarni Medicina. – 2007. – V. 52, № 1. – P. 1–18.
6. Пат. № 29856, UA, МПК В01J 13/00, В82В 3/00. Спосіб отримання аквахелатів нанометалів «Ерозійно-вибухова нанотехнологія отримання аквахелатів нанометалів» / М. В. Косінов, В. Г. Каплуненко; заявл. 25.10.2007; опубл. 25.01.2008, Бюл. № 2.
7. Полторак В. В. Експериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів / В. В. Полторак, Н. І. Горбенко // Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації; за ред. О. В. Стефанова. – Київ, 2001. – С. 396–408.
8. Садогурська К. В. До питання безпечності нанохрому цитрату за умов повторного введення / К. В. Садогурська // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – № 4–5 (50). – С. 95–100.
9. Вплив метформіну на розвиток інсулінорезистентності, індукованої дексаметазоном у щурів / В. В. Полторак, Н. І. Горбенко, О. В. Іванов [та ін.] // Ендокринологія. – 2000. – Т. 5, № 2. – С. 249–251.
10. Matthews D. R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski // Diabetologia. – 1985. – V. 28, № 7. – P. 412–419.
11. Камышников В. С. Методы клинических лабораторных исследований / В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 2003. – 775 с.
12. Відтворення експериментальної стрептозотозин-індукованої моделі цукрового діабету 2 типу у щурів / Т. І. Галенова, В. В. Конопельнюк, О. М. Савчук [та ін.] // Фізика живого. – 2010. – Т. 18, № 3. – С. 50–54.
13. Іскра Р. Я. Вплив цитрату на вуглеводний обмін у крові щурів за стрептозотозин-індукованого діабету / Р. Я. Іскра, О. М. Слівінська // Медична хімія. – 2014. – Т. 16, № 3 (60). – С. 16–19.
14. Anti-diabetic properties of chromium citrate complex in alloxan-induced diabetic rats / F. Li, X. Wu, T. Zhao [et al.] // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2011. – V. 25, № 4. – P. 218–224.

К. В. Садогурська, Р. Б. Косуба, І. М. Яремій, В. Г. Зеленюк
Вивчення гіпоглікемічної активності нанохрому цитрату в тварин
з експериментальним цукровим діабетом 2 типу

Зважаючи на поширеність цукрового діабету (ЦД) у світі, тяжкість перебігу та ускладнення, пошук засобів і методів лікування цієї недуги є однією з актуальних медичних та соціальних проблем сучасності.

Мета дослідження – з'ясувати ефективність застосування нанохрому цитрату як засобу корекції за експериментального ЦД 2 типу.

На моделі дексаметазонового (0,125 мг/кг, 14 діб) ЦД у 18-місячних щурів-самців досліджено вплив нанохрому цитрату (НХЦ, 0,01 мг/кг) на рівень глікемії, інсулінемії, інсулінорезистентності (НОМА-IR), морфоструктуру підшлункової залози, показники ліпідного та білкового обміну порівняно з препаратом метформіном. У разі вивчення морфоструктури підшлункової залози враховували кількість, розподіл за розміром панкреатичних островців, їхній клітинний профіль. Визначення біохімічних показників у сироватці крові проводили фотоколориметрично за загальноприйнятими методиками з використанням діагностичних наборів «Реагент» та НВП «Філісіт-діагностика» (Україна).

На 14 добу моделювання ЦД, коли рівень глюкози в крові зріс в 2,6 разу, профілактично-лікувальне застосування НХЦ сприяло зниженню рівня глікемії вдвічі ($6,63 \pm 0,34$) ммоль/л проти ($14,22 \pm 0,36$) ммоль/л за ЦД. У разі ЦД на тлі підвищеного вмісту інсуліну в сироватці крові ($4,2 \pm 0,20$) мкОд/мл введення НХЦ знизило вміст інсуліну в 2,3 разу ($1,8 \pm 0,09$) мкОд/мл до рівня інтактних тварин, індекс (НОМА-IR) знизився в 6,4 разу з ($3,33 \pm 0,26$) до ($0,52 \pm 0,03$). За виразністю гіпоглікемічної дії застосування НХЦ на тлі ЦД не поступається препарату порівняння метформіну, а захисний його ефект на морфоструктуру підшлункової залози переважає вплив метформіну. Під впливом НХЦ у сироватці крові тварин з ЦД знизився вміст загальних ліпідів, загального холестерину, зріс холестерин ЛПВЩ та нормалізувався вміст сечовини.

Під впливом нанохрому цитрату на тлі експериментального ЦД показники глікемії, інсулінемії та інсулін-глюкозного зв'язку (НОМА-IR) знижуються до рівня інтактних тварин. Нанохрому цитрат також запобігає пошкодженню гістоструктури підшлункової залози, нормалізує порушені показники ліпідного обміну. За ефективністю коригуючого впливу на показники вуглеводного, ліпідного, білкового обміну та протективною дією на морфоструктуру підшлункової залози НХЦ за умов ЦД 2 типу не поступається препарату порівняння метформіну.

Ключові слова: нанохрому цитрат, гіпоглікемічна дія, цукровий діабет 2 типу

Е. В. Садогурская, Р. Б. Косуба, И. Н. Яремий, В. Г. Зеленюк
Изучение гипогликемической активности нанохрома цитрата у животных
с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа

Учитывая распространение сахарного диабета (СД) в мире, тяжесть течения и осложнения, поиск средств и методов лечения этой болезни является одной из актуальных медицинских и социальных проблем современности.

Цель исследования – выяснить эффективность применения нанохрома цитрата как средства коррекции при экспериментальном сахарном диабете 2 типа.

На модели дексаметазонового (0,125 мг/кг, 14 суток) сахарного диабета (СД) у 18-месячных крыс-самцов исследовано влияние нанохрома цитрата (НХЦ, 0,01 мг/кг) на уровень гликемии, инсулинемию, инсулинорезистентность (НОМА-IR), морфоструктуру поджелудочной железы, показатели липидного и белкового обмена в сравнении с препаратом метформина. При изучении морфологической структуры поджелудочной железы учитывали количество, распределение по размеру панкреатических островков, их клеточный профиль. Определение биохимических показателей в сыворотке крови проводили фотокolorиметрически по общепринятым методикам с использованием диагностических наборов «Реагент» и НПП «Филисит-диагностика» (Украина).

На 14 сут моделирования СД, когда уровень глюкозы в крови возрос в 2,6 раза, профилактически-лечебное применение НХЦ способствовало снижению уровня гликемии вдвое ($6,63 \pm 0,34$) ммоль/л против ($14,22 \pm 0,36$) ммоль/л при СД). При СД введение НХЦ привело к снижению содержания инсулина в 2,3 раза (с $4,2 \pm 0,20$) мкОд/мл до ($1,8 \pm 0,09$) мкОд/мл) до уровня интактных животных, индекс (НОМА-IR) снизился в 6,4 раза (с $3,33 \pm 0,26$) до ($0,52 \pm 0,03$). По выраженности гипогликемического действия применение НХЦ на фоне СД не уступает препарату сравнения метформину, а защитный его эффект на морфоструктуру поджелудочной железы превосходит влияние метформина. Под влиянием НХЦ в сыворотке крови животных с СД снизилось содержание общих липидов, общего холестерина, вырос холестерин ЛПВП и нормализовалось содержание мочевины.

НХЦ у крыс с моделью дексаметазонового СД уменьшает уровень гликемии, повышает содержание инсулина в сыворотке крови до уровня интактных животных, предотвращает повреждение гистоструктуры поджелудочной железы, нормализует показатели липидного обмена. По эффективности корректирующего влияния на показатели углеводного, липидного, белкового обмена и протективного действия на морфоструктуру поджелудочной железы НХЦ при СД 2 типа не уступает препарату сравнения метформину.

Ключевые слова: нанохрома цитрат, гипогликемическое действие, сахарный диабет 2 типа

K. V. Sadohurska, R. B. Kosuba, I. M. Yaremiy, V. G. Zeleniuk **Study of hypoglycemic activity of nanochromium citrate in animals with experimental type 2 diabetes mellitus**

Considering occurrence of diabetes mellitus (DM) in the world, diabetes morbidity and complications severity, the search of methods of treatment of this disease is one of the topical medical and social issues today.

The aim of the study was to find out the efficacy of nanochromium citrate administration as the means of correction in case of simulated type 2 diabetes mellitus.

The effects of nanochromium citrate (NCC, 0,01 mg/kg) on the level of glycemia, insulinemia, insulin resistance (НОМА-IR), morphologic structure of the pancreas, indices of lipid and protein metabolism as compared to metformin were examined on the model of diabetes mellitus (DM) induced by dexamethasone (0,125 mg/kg, 14 days) in 18-month male rats. While investigating morphologic structure of the pancreas the number, distribution and cellular profile of pancreatic islets (Langerhans islets) by their size were considered. Biochemical indices of the blood serum were determined by means of photocolometric and common methods using diagnostic sets «Reagent» and the package «Filisit-Diagnostics».

On the 14th day of simulating DM when glucose level in the blood was 2,6 times higher, administration of NCC with preventive-therapeutic purpose reduced hyperglycemia level in 2,2 times ($6,63 \pm 0,34$) mmol/l versus ($14,22 \pm 0,36$) mmol/l in DM). In DM associated with elevated insulin content in the blood serum ($4,2 \pm 0,20$) μ U/ml, administration of NCC decreased the blood serum insulin by 2,3 times ($1,80 \pm 0,09$) μ U/ml) to the level of those in intact animals, and HOMA-IR index decreased by 6,4 times (from $3,33 \pm 0,26$) to ($0,52 \pm 0,03$). Hypoglycemic action of NCC is not worse than that of metformin, and its protective effect on the morphologic structure of the pancreas was higher than that of metformin. NCC in the blood serum of animals with DM reduced the content of total lipids, total cholesterol and reduced the content of cholesterol of high density lipoproteins and normalized urea content.

At dexamethasone simulated diabetes mellitus in rats NCC reduces glycemia level, insulinemia and insulin-glucose ratio to the level of those in intact animals. NCC also prevents damage of the histological structure of the pancreas, normalizes indices of lipid metabolism. NCC in case of type 2 DM is not worse than that of metformin by its effect on the indices of carbohydrate, lipid, protein metabolism and protective action on the morphological structure of the pancreas.

Key words: nanochromium citrate, hypoglycemic action, type 2 diabetes mellitus

Надійшла: 3 вересня 2017 р.

Контактна особа: Садогурська Катерина Володимирівна, асистент, кафедра фармації, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», буд. 2, Театральна пл., м. Чернівці, 58002. Тел.: + 38 0 99 029 04 17. Електронна пошта: sadogurska.katya@ukr.net