

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет

САДОГУРСЬКА КАТЕРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 615.015.4+615.25]:661.875.745

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНИХ ТА
ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАНОХРОМУ ЦИТРАТУ

14.03.05 – фармакологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, м. Чернівці.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
КОСУБА Раїса Борисівна,
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України (м. Чернівці),
професор кафедри фармакології

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор
МАЛОШТАН Людмила Миколаївна,
Національний фармацевтичний університет
МОЗ України (м. Харків),
завідувач кафедри фізіології та анатомії людини

доктор медичних наук, професор
ГОРЧАКОВА Надія Олександрівна,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України (м. Київ),
професор кафедри фармакології

Захист відбудеться «25» січня 2019 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «21» грудня 2018 р.

Учений секретар спеціалізованої
вченої ради Д.64.605.03
д. фарм. н., професор

Т. С. Сахарова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Проблема цукрового діабету (ЦД) з огляду на поширеність, тяжкість перебігу та ускладнення є однією з найактуальніших у світі (К. Crawford, 2017; В. І. Паньків, 2018). Прогнозують, що до 2040 року чисельність таких хворих на ЦД зросте до 642 млн осіб (К. Ogurtsova et al., 2017). В Україні показники захворюваності на ЦД щорічно зростають на 5-7% і сягають понад 2 млн хворих (В. І. Ткаченко, 2014; М. Н. Цитовський 2017). Незважаючи на впровадження у медичну практику нових технологій діагностики та лікування, ЦД залишається важливою медичною та соціальною проблемою.

Завдяки нанотехнологіям сучасний етап розвитку науки поповнився новими матеріалами з унікальними властивостями. Зростає інтерес до нанобіології, наномедицини, нанофармакології (І. С. Чекман, 2012; 2017). В Україні активно проводяться дослідження токсикологічних і фармакологічних властивостей наночастинок біометалів – кремнезему, срібла, заліза, міді та ін. (Д. С. Савченко, 2014; А. М. Дорошенко, 2014; А. О. Прискока, 2016; П. В. Сімонов, 2016). Наночастинки та наноструктуровані матеріали вже використовують як нові лікарські засоби, біосенсори та прилади для візуалізації і діагностики (М. Я. Головенко, 2007; М. V. Yigit et al., 2012; Н. Malekzad et al., 2017). Разом з тим, розвиток нанотехнологій та отримання нових наноматеріалів спонукає науковців до необхідності дослідження їх безпеки для уникнення можливих несприятливих наслідків як для здоров'я людини, так і навколишнього середовища (W. Hannah et al., 2008; Ю. І. Кундієв та співавт., 2014).

Перспективними структурами для застосування в наномедицині можуть бути і наночастинки хрому. В науковій літературі є лише поодинокі дані щодо біологічної активності наночастинок хрому (L. Y. Zha et al., 2009; S. Chandra et al., 2013; R. Ganguly, 2016). Хром – есенціальний мікроелемент, що надходить в організм ззовні, бере участь у регуляції продукції та метаболізмі інсуліну, забезпечує функціонування підшлункової залози, у складі низькомолекулярного органічного комплексу – фактора толерантності до глюкози (glucose tolerance factor, GTF) (K. N. Jeejeebhoy, 1999) підсилює дію інсуліну, а тому сполуки хрому можуть бути доповненням до існуючого лікування ЦД (Г. І. Суслик, 2012; О. В. Дашкевич и соавт., 2013). Органічні й неорганічні сполуки хрому (хрому піколінат, хрому нікотинат, хрому цитрат, хрому хлорид) містяться у дієтичних добавках, які рекомендують вживати для нормалізації обміну білків, жирів та вуглеводів при ЦД 2 типу, ожирінні, гіпертонічній хворобі та ін. (С. О. Щербак та співавт., 2004; S. Lewicki et al., 2014).

У Науково-дослідному інституті нанобіотехнології та ресурсозбереження (ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології», м. Київ) д.тех.н. В. Г. Каплуненком та к.тех.н. М. В. Косіновим методом електроімпульсної аквананотехнології отримано нову сполуку хрому – нанохрому цитрат (НХЦ). На сьогодні встановлено, що НХЦ позитивно впливає на біохімічні процеси в організмі і його рекомендують застосовувати як харчову добавку у ветеринарній практиці (В. Б. Борисевич и соавт., 2010; Р. Я. Іскра, 2013). Однак, токсикологічні та фармакологічні властивості НХЦ ще недостатньо вивчені, а його ефективність при ЦД не з'ясована. З огляду на вищезазначене, дана дисертаційна робота присвячена експериментальному дослідженню токсикологічних та фармакологічних властивостей НХЦ для створення

на його основі препарату з протидіабетичною активністю.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри фармації Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» «Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти дії препаратів з антиоксидантною активністю» (номер держреєстрації 0111U006496) та «Фармакологічне та фармакоекономічне обґрунтування застосування засобів з антиоксидантною активністю за ушкодження нирок та органів травлення» (номер держреєстрації 0116U002932), у яких автор є співвиконавцем.

Мета і завдання дослідження. *Мета роботи* – експериментально обґрунтувати доцільність створення лікарського засобу з протидіабетичною активністю на основі нанохрому цитрату. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі *завдання*:

1. Визначити гостру токсичність НХЦ за різних шляхів (внутрішньошлунковий, внутрішньоочеревинний, внутрішньовенний) уведення.
2. Оцінити безпеку тривалого введення НХЦ у різних дозах в організм тварин за умов підгострого дослідження (вплив на масу тіла, масові коефіцієнти органів, показники периферичної крові, морфоструктуру внутрішніх органів, стан кардіо- та гемодинаміки).
3. З'ясувати механізм токсичного впливу високих доз НХЦ і коригувальну антитоксичну активність тіотриазоліну за умов дії високих доз НХЦ.
4. Дослідити вплив НХЦ в широкому діапазоні доз на концентрацію глюкози в крові інтактних тварин (за різних шляхів та режимів уведення).
5. З'ясувати ефективність застосування НХЦ у тварин з експериментальним дексаметазоніндукованим ЦД (антигіперглікемічна активність, вміст інсуліну, індекс НОМА-IR, морфоструктура підшлункової залози, показники ліпідного, білкового обміну, стан біомембран еритроцитів) у порівнянні з референс-препаратом метформіном.
6. Дослідити вплив НХЦ на функції органів, що беруть участь у процесах детоксикації та елімінації (печінка, нирки) в дослідних на інтактних тваринах.

Об'єкт дослідження: цукровий діабет.

Предмет дослідження: токсикологічні, фармакологічні, гіпоглікемічні властивості НХЦ.

Методи дослідження. Фармакологічні (моделювання дексаметазонового ЦД, визначення дезінтоксикаційної функції печінки); токсикологічні (дослідження гострої та підгострої токсичності, впливу на параметри кардіо- та гемодинаміки в гострому експерименті); функціональні (дослідження діурезу, концентрації в сечі та плазмі крові іонів натрію, калію, креатиніну, вміст у сечі білку, титрованих кислот, аміаку, протонів водню, рН); біохімічні (визначення вмісту глюкози, інсуліну, загальних ліпідів, холестерину, білірубіну, білку, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), альбуміну, креатиніну, сечовини, сечової кислоти, осмотичної резистентності мембран еритроцитів (ОРМЕ), активних продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП), вмісту окисно-модифікованих білків (ОМБ), відновленого глутатіону (Г-SH), вільних SH-груп, активності каталази (КТ)); гематологічні (вміст гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, ШОЕ); гістологічні

(дослідження морфоструктури печінки, нирок, серця, легенів, селезінки та підшлункової залози методом світлової мікроскопії); статистичні (програми Excel 2007, IBM SPSS Statistics 21, t-критерій Ст'юдента, U-критерій Манна-Уїтні, кутове перетворення Фішера (критерій ϕ)).

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі в дослідах на щурах вперше з'ясовано параметри токсикологічної характеристики нової наносполуки хрому – нанохрому цитрат за різних шляхів та режимів уведення, визначено специфічну протидіабетичну активність та встановлено фармакодинамічну залежність «доза-ефект».

Розширено уявлення щодо токсикологічної характеристики НХЦ. За умов одноразового внутрішньошлункового введення НХЦ належить до III класу (помірно токсичні речовини), а за внутрішньовенного, внутрішньоочеревинного – до II класу (високотоксичні речовини). За повторних (14 діб, внутрішньоочеревинно) уведень НХЦ у менших дозах (0,01; 0,04; 0,11 мг/кг) не впливає на життєво важливі показники стану тварин, а зі збільшенням дози (0,22 мг/кг) чинить токсичну дію, яка виявляється зменшенням рухової активності, гальмуванням приросту маси тіла, гемотоксичністю (анемія, лейкоцитоз). Встановлено, що основними органами-мішенями токсичної дії НХЦ є дихальна система та нирки, що супроводжується пригніченням дихання, зменшенням масового коефіцієнту легенів, деструктивними змінами в морфоструктурі епітелію бронхів та проксимальних каналців нирок. НХЦ за умов гострого експерименту на кролях не чинить токсичного впливу на серцево-судинну систему, не викликає вірогідних змін показників кардіо- та системної гемодинаміки порівняно як з вихідним їх рівнем, так і з відповідними показниками у контрольних тварин.

Доведено зменшення токсичності високих доз НХЦ за сумісного застосування з антиоксидантним препаратом тіотриазоліном, оскільки пригнічується прооксидантна дія НХЦ, збільшується тривалість життя на 4-5 діб та зменшується на 83,3% смертність тварин.

Уточнено дозозалежний вплив НХЦ на показники екскреторної функції нирок. Встановлено поріг доз зростання нефротоксичності. НХЦ підвищує детоксикуючу функцію печінки, у зростаючих дозах скорочує на 12,8-32,7% ($p < 0,05$) тривалість сну-наркозу, що обумовлено ймовірним посиленням під впливом НХЦ знешкоджувальної функції печінки за рахунок активації мікросомних оксигеназ, які беруть участь в метаболізмі тіопенталу натрію.

Отримано нові дані щодо наявності у НХЦ дозозалежної (обернено пропорційної) за умов нормоглікемії гіпоглікемічної активності після одноразового та тривалих (внутрішньошлунково, внутрішньоочеревинно) уведень. Встановлено умовно-ефективну гіпоглікемічну дозу НХЦ, яка складає 0,01 мг/кг. Доведена протидіабетична активність НХЦ на моделі експериментального ЦД у щурів за вираженістю якої НХЦ не поступається референс-препарату метформіну. НХЦ в 2,1 разу ($p < 0,01$) зменшує концентрацію глюкози в крові, в 2,3 разу ($p < 0,01$) вміст інсуліну в сироватці крові та в 6,4 разу ($p < 0,01$) індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) до рівня інтактних тварин. Встановлено цитопротекторний вплив НХЦ на гістоструктуру підшлункової залози, який вірогідно переважає дію метформіну (у 1,5 разу більші розміри та вдвічі більший клітинний профіль панкреатичних

острівців Лангерганса). Під впливом НХЦ встановлено вдвічі ($p < 0,05$) підвищення осмотичної резистентності мембран еритроцитів (мембраностабілізувальні властивості). Антигіперглікемічний ефект НХЦ супроводжується нормалізацією порушених показників ліпідного обміну (вірогідно на 20,9% знижується вміст загальних ліпідів, на 36% загального холестерину та на 53,4% зростає вміст холестерину ЛПВЩ).

Практичне значення отриманих результатів. Виявлена ефективність застосування НХЦ при модельній патології ЦД 2 типу є експериментальним обґрунтуванням доцільності подальших досліджень з метою створення на його основі засобу з гіпоглікемічними властивостями, або композитів з іншими лікарськими засобами для підвищення ефективності лікування хворих на ЦД. Обґрунтована доцільність застосування НХЦ з тіотриазоліном для зменшення негативних проявів на організм НХЦ у високих дозах.

Запропоновано спосіб корекції токсичної дії хрому цитрату (патент України № 118057, 2017 р.).

Результати дослідження впроваджено в науково-педагогічний процес кафедр фармакології Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 2 від 26.09.2017 р.), Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 2 від 12.10.2017 р.), Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (протокол № 2 від 03.09.2018 р.), кафедри медичної та фармацевтичної хімії БДМУ (протокол № 21 від 24.04.2018 р.), відділу токсикології ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (протокол № 5 від 27.09.2018 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно провела патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних джерел за темою дисертаційної роботи. Разом із науковим керівником сформулювали мету та визначили завдання, обрали методи дослідження, самостійно виконала експериментальні дослідження, провела статистичну обробку та науковий аналіз одержаних даних, сформулювала основні положення та висновки. Співавторами наукових праць є науковий керівник Р. Б. Косуба та науковці, за консультативної допомоги та участі яких проведено деякі дослідження: І. С. Чекман, В. Г. Каплуненко, І. М. Яремій, В. Г. Зеленюк, А. М. Дорошенко. Особисту участь у кожному дослідженні наведено у списку опублікованих праць за темою дисертації.

Токсикологічні та фармакологічні дослідження проведено на кафедрах фармакології: БДМУ (завідувач кафедри, проф. І. І. Заморський) та Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (завідувач кафедри, проф. І. С. Чекман). Гістологічні дослідження проведено за консультативної допомоги завідувача кафедри патологічної анатомії БДМУ д.мед.н., проф. І. С. Давиденка, біохімічні – за консультативної допомоги к.біол.н., доц. І. М. Яремій, визначення інсуліну за консультативної допомоги завідувача проблемної науково-дослідної лабораторії БДМУ Д. О. Лахая. Дисертант висловлює щирю вдячність керівникам підрозділів установ за сприяння і консультативну допомогу при виконанні фрагментів дисертаційної роботи. Крім того, автор вдячна чл.-кор. НАН та НАМН України, д.мед.н, проф. І. С. Чекману за надану тему дисертаційної роботи та генеральному директору НДІ нанобіотехнології та ресурсозбереження (тепер

директору ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології») д.тех.н. В. Г. Каплуненку за надану для дисертаційного дослідження наносполуку хрому – НХЦ.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: II, III науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Природничі читання» (м. Чернівці, 14-17 травня 2015 р.; 19-22 травня 2016 р.); міжнародній науково-практичній конференції до Всесвітнього дня здоров'я «Переможемо діабет» (м. Київ, 7-8 квітня 2016 р.); IV Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО «Інновації та перспективи сучасної медицини» (м. Чернівці, 5-7 квітня 2017 р.); Українській науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Нанотехнології у фармації та медицині» (м. Харків, 19-20 квітня 2017 р.); XXIV Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (м. Харків, 20 квітня 2017 р.); V Національному з'їзді фармакологів України (м. Запоріжжя, 18-20 жовтня 2017 р.); IX Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини» (м. Вінниця, 16-17 листопада 2017 р.); 98-й, 99-й підсумкових наукових конференціях професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р.; 12, 14, 19 лютого 2018 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць: 9 статей, з них 6 статей у фахових журналах, рекомендованих МОН України, 2 статті в іноземному журналі, 1 патент України на корисну модель, 10 тез доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація містить анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки та перелік використаних джерел літератури (250 посилань, з них 145 – кирилицею, 105 – латиницею), додатки. Роботу викладено на 165 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 20 таблицями та 27 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. У роботі досліджували токсико-фармакологічні властивості нанохрому цитрату – нової наносполуки хрому, отриманої в НДІ нанобіотехнології та ресурсозбереження (ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології», м. Київ) шляхом електроімпульсної аквананотехнології. НХЦ – однорідна прозора, кольорова рідина з вмістом наночастинок хрому (сферичної форми, розміром 5-70 нм) при концентрації 200 мг/л. Ідентичність НХЦ підтверджена трансмісійною електронною мікроскопією і поглинанням в УФ-області спектра.

Дослідження виконано на 382 тваринах: 370 білих нелінійних щурах (322 самця, 48 самиць) масою 150-270 г, 12 кролях обох статей породи Шиншила масою 3,0–4,5 кг. Тварин утримували у віваріях БДМУ та НМУ ім. О. О. Богомольця на стандартному збалансованому харчовому раціоні з вільним доступом до води, що відповідає санітарно-гігієнічним нормам і біоетичним принципам Європейської

конвенції із захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986 р.), закону України «Про захист тварин від жорсткого поводження» №3477-IV від 21.02.2006 р. зі змінами, Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України №249 від 01.03.2012 р. «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Дотримання зазначених вимог засвідчено висновком комісії з питань біомедичної етики БДМУ (протоколи № 9 від 19.06.2014 р.; № 3 від 16.11.2017 р.).

Гостру токсичність НХЦ за різних шляхів (внутрішньошлункового, в/ш; внутрішньоочеревинного, в/очер.; внутрішньовенного, в/в) введення досліджували за експрес-методом визначення середньоефективної дози та її похибки (В. Б. Прозоровский и соавт., 1978). Клас токсичності визначали за критеріями класифікації Н. С. Hodge, L. H. Sterner (1943) та К. К. Сидорова (1973).

Безпека НХЦ за умов тривалих (14 діб) в/очер. введень вивчали у дозах 0,22; 0,11; 0,04 мг/кг, що становлять відповідно 5; 2,5; 1% від DL_{50} (В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, 2008). Досліджували масу тіла тварин, масові коефіцієнти печінки, нирок, серця, легенів, селезінки, підшлункової залози та їх гістоструктуру, гематологічні показники крові (гемоглобін, лейкоцити, еритроцити, ШОЕ) (В. В. Меньшиков, 1987). Для оцінки морфологічних змін гістологічні зрізи тканин, забарвлені гематоксиліном та еозином (F. Venerucci, 2016), вивчали методом світлової мікроскопії (мікроскоп «ЛЮМАМ-Р8», цифрова фотокамера Olympus C 740UZ).

Дослідження впливу НХЦ на показники кардіо- та гемодинаміки проводили у гострому досліді на кролях (І. С. Чекман та співавт., 2003) при в/в фракційному введенні у діапазоні доз 0,9-6,3 мг/кг. На приладі HP Viridia Component Monitoring System фірми «Hewlett Packard» (США) реєстрували максимальний тиск у лівому шлуночку (P_{\max} ЛШ), систолічний артеріальний тиск (AT_c), частоту серцевих скорочень (ЧСС). Хвилинний об'єм крові (ХОК) ідентифікували методом термодилуції (А. О. Різниченко, 2009). Показники гемодинаміки реєстрували через кожні 15, 30, 60 хв. Контрольним твариним вводили в/в 0,9% розчин NaCl в еквівалентних об'ємах.

Стан оксидантно/антиоксидантного балансу вивчали за умов багаторазового (14 діб) у дозі 0,01 мг/кг та одноразового у дозах 3; 4,47 мг/кг введення НХЦ. Через 2 год після введення НХЦ в дозах 3, 4,47 мг/кг з лікувальною метою тваринам одноразово в/очер. вводили тіотриазолін (2,5% розчин для ін'єкцій по 4 мл, АТ «Галичфарм») в дозі 100 мг/кг (О. В. Геруш та співавт., 2003). При цьому, слідкували за поведінкою, загальним станом та виживаністю тварин. У плазмі крові та гомогенаті печінки визначали вміст ТБК-АП (И. Д. Стальная и соавт., 1977), ОМБ (І. Ф. Мешишен, 1998), активність КТ (М. А. Королюк и соавт., 1998), вільних SH-груп (И. В. Веревкина, 1977), Г-SH (И. Ф. Мешишен, И. В. Петрова, 1983) та загальну АОА (Я. І. Гонський, 1992).

На етапі скринінгових досліджень гіпоглікемічної активності НХЦ визначали концентрацію глюкози в крові інтактних щурів після одноразового в/очер. введення НХЦ в широкому діапазоні доз (О. В. Стефанов, 2001), що різняться в понад 20 разів (з 0,25 до 5% від DL_{50}), що відповідно склали від 0,01 до 0,22 мг/кг. В інших серіях гіпоглікемічну активність досліджували після тривалого (14 діб) в/очер. та в/ш

уведення НХЦ в аналогічних дозах. Найвиразніший гіпоглікемічний ефект виявлено в дозі 0,01 мг/кг як в умовно-ефективній, як за одноразового та тривалого введення.

Експериментальний ЦД 2 типу моделювали п/ш введенням шурам дексаметазону (розчин для ін'єкцій 4 мг/мл, KRKA, Словенія) в дозі 0,125 мг/кг маси тіла впродовж 14 діб (О. В. Стефанов, 2001). Як препарат порівняння використовували метформін САНДОЗ (табл. 500 мг, в/о, Польща), який у вигляді водної суспензії вводили тваринам в/ш через зонд у дозі 200 мг/кг (В. В. Полторак, 2000). Дослідним тваринам одночасно з дексаметазоном вводили в/ш НХЦ в умовно-ефективній гіпоглікемічній дозі (0,01 мг/кг) чи метформін. Тварини були поділені на 4 групи. I група – інтактні щури, II – контрольна патологія, III – дексаметазон+НХЦ, IV група – дексаметазон+метформін. Напередодні за 10–12 год до визначення вмісту глюкози та інсуліну в крові тварин позбавляли їжі при вільному доступі до води. Антигіперглікемічні властивості НХЦ оцінювали за концентрацією глюкози в крові (в динаміці на 1, 7, 14 добу) та вмістом інсуліну в сироватці крові (на 14 добу) в порівнянні з референс-препаратом метформіном. Для оцінки інсулінорезистентності (IR) використовували математичну модель інсулін-глюкозного зв'язку Homeostasis Model Assessment (НОМА) (D. R. Matthews et al., 1985). Концентрацію глюкози визначали в крові за допомогою портативного глюкометра (Accu-Chek Active New, Німеччина), вміст інсуліну у сироватці крові – за допомогою імунолюмінесцентного аналізу на автоматичному імунохемілюмінесцентному аналізаторі (Snibe Co., Ltd, КНР) з використанням тест-набору «Maglumi», КНР. Індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) розраховували за формулою: $\text{НОМА-IR} = (\text{глюкоза (ммоль/л)} \cdot \text{інсулін (мкОд/мл)}) / 22,5$ (константа) (D. R. Matthews et al., 1985). Показники ліпідного та білкового обміну визначали фотоколориметрично за допомогою стандартних наборів («Реагент» та НВП «Філісіт-діагностика», Україна): вміст загального білірубіну, сечовину, сечову кислоту, загальні ліпіди, загальний холестерин, ЛПВЩ (В. С. Камышников, 2003). ОРМЕ вивчали фотоколориметрично за допомогою методу сечовинного гемолізу еритроцитів (В. С. Камышников, 2003). На гістологічних зрізах підшлункової залози у тварин з експериментальним ЦД підраховували кількість і розподіл за розміром панкреатичних острівців Лангерганса та їх клітинний профіль (T. Ferreira, 2012).

Екскреторну функцію нирок досліджували на інтактних тваринах на тлі водного навантаження після тривалого (14 діб) введення НХЦ у зростаючих дозах 0,01; 0,02; 0,04 мг/кг. У сечі та плазмі крові визначали концентрацію іонів натрію і калію методом фотометрії полум'я на фотометрі на ФПЛ-1, концентрацію креатиніну – за реакцією з пікриновою кислотою на спектрофотометрі СФ-46 (С. И. Рябов, Ю. В. Наточин, 1997), концентрацію білка в сечі – фотоколориметрично за реакцією з сульфосаліциловою кислотою (А. І. Михеева, І. А. Богодарова, 1969), титровані кислоти і аміак – титрометрично, рН сечі на мікробіоаналізаторі ОР – 210 «Redelkys» (Угорщина). Аналіз функціонального стану нирок оцінювали за абсолютними та стандартизованими (відносно маси тіла тварин та швидкості клубочкової фільтрації) показниками. Клубочкову фільтрацію розраховували за кліренсом ендогенного креатиніну (С. И. Рябов, Ю. В. Наточин, 1997).

Вплив НХЦ на детоксикуючу функцію печінки (С. М. Дроговоз та співавт., 2001) досліджували на тлі тривалого (14 діб) в/очер. введення НХЦ в дозах 0,04;

0,11; 0,22 мг/кг що становлять 1, 2,5, 5% від DL_{50} . За цих умов тваринам в/очер. вводили тіопентал натрій («Артеріум», Україна) в дозі 50 мг/кг.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistics 21. Достовірність різниці між показниками оцінювали з використанням параметричного t-критерію Ст'юдента (при нормальному розподілі) та непараметричного U-критерію Манна Утні (при невідповідності нормальному розподілу). Відмінності вважали вірогідними в разі $p < 0,05$. При обліку результатів в альтернативній формі (виживаність) використовували кутове перетворення Фішера (А. А. Халафян, 2007).

Результати та їх обговорення. За результатами дослідження гострої токсичності встановлено, що незалежно від шляхів (в/ш, в/очер., в/в) уведення високі дози НХЦ викликали гіподинамію, утруднення дихання. Після в/в уведення тварини гинули миттєво, після в/очер. – на 2-3 добу, після в/ш – на 3-5 добу на тлі виразного пригнічення дихання та клонічних судом. При в/в, в/очер. введеннях токсичність НХЦ вища, ніж при в/ш – в 39,9 разу та в 14,5 разу відповідно (рис.1). Згідно з токсикологічною класифікацією Н. С. Hodge, L. H. Sterner при в/ш шляху введення НХЦ відноситься до III класу (помірно токсичні речовини, DL_{50} 65 мг/кг), а за в/очер., в/в за класифікацією К. К. Сидорова – до II класу (високотоксичні речовини), оскільки показники DL_{50} при в/очер. становлять 4,47 і 1,63 мг/кг при в/в введенні.

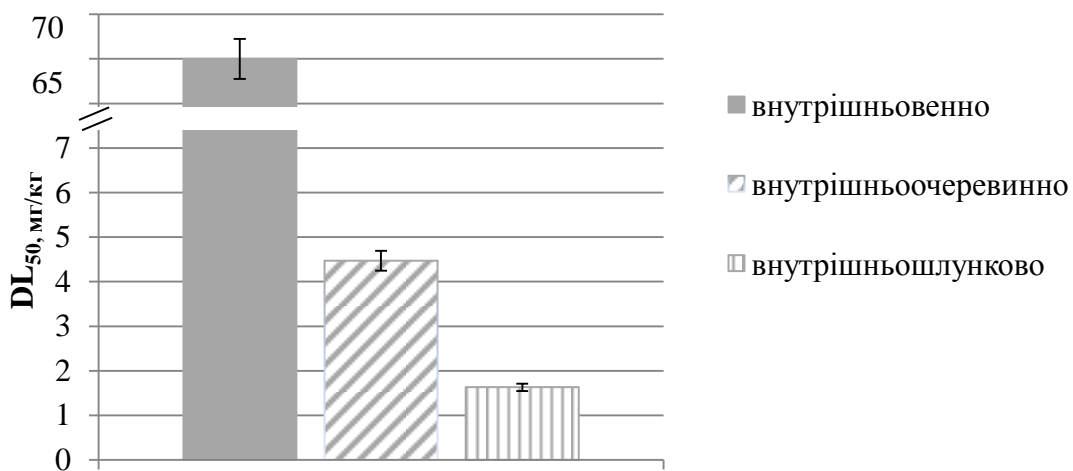


Рис.1 Порівняльна токсичність нанохрому цитрату у щурів в залежності від шляху введення в організм (за показником DL_{50} , мг/кг).

Безпеку тривалого введення НХЦ досліджували за умов підгострого експерименту (НХЦ вводили в/очер. щоденно 14 діб у дозах, що становлять 1; 2,5; 5% від DL_{50} – 0,04; 0,11; 0,22 мг/кг відповідно). За дії НХЦ у дозі 0,04; 0,11 мг/кг рухова активність, харчова поведінка, частота дихання суттєво не відрізнялися від показників контрольних тварин. При введенні НХЦ у дозі 0,22 мг/кг спостерігалось зниження апетиту, пригнічення рухової активності та порушення дихання зі зниженням частоти дихальних актів. За дози НХЦ 0,04; 0,11 мг/кг приріст маси тіла тварин суттєво не відрізнявся від контрольних, а у вищих – маса тіла зменшувалася прямо пропорційно збільшенню введеної дози. Вірогідних відхилень масових

коефіцієнтів органів (печінка, нирки, серце, селезінка, підшлункова залоза) не виявлено, однак масовий коефіцієнт легенів при введенні НХЦ у дозі 0,22 мг/кг (5% від DL_{50}) виявився на 24,8% ($p < 0,05$) меншим порівняно з контрольними тваринами.

За тривалого введення НХЦ у низьких дозах вірогідних змін показників периферичної крові у тварин не спостерігалось. Однак, при збільшенні доз НХЦ на тлі сталої кількості еритроцитів та ШОЕ зменшувався вміст гемоглобіну в крові на 7–23,7% ($p < 0,05$). При цьому вірогідно зріс лейкоцитоз на 14,5% (при дозі 0,04 мг/кг), на 27,1% (при дозі 0,11 мг/кг) і на 43,4% (при дозі 0,22 мг/кг) порівняно з контрольними тваринами.

За умов підгострого експерименту у дозах 0,04; 0,11 мг/кг не виявлено відхилень від норми гістроструктури печінки, нирок, серця, легенів, селезінки, підшлункової залози. Однак, за дії НХЦ в дозі 0,22 мг/кг у легенях спостерігалось пошкодження епітеліальних клітин бронхів переважно дрібного та середнього калібру у вигляді десквамації епітеліоцитів з поширенням даного процесу на $64,8 \pm 0,95\%$ клітин. При поширеному дослідженні нирок за відсутності патоморфологічних змін у мозковій речовині та сосочку, відбулися патологічні зміни у кірковій речовині нирок у вигляді гідропічного набухання епітеліоцитів проксимальних канальців ($28,2 \pm 0,74\%$). Отже, патоморфологічні дослідження внутрішніх органів тварин засвідчили, що за тривалого застосування органами-мішенями токсичної дії НХЦ є легені та нирки.

За дії НХЦ у високих дозах (3; 4,47 мг/кг) пригнічувалася рухова активність, утруднювалося дихання, періодично виникали судоми, при яких тварини гинули на 2-3 добу. Дослідження біохімічних процесів, що відбуваються в організмі тварин при введенні таких доз виявили зсув оксидантно/антиоксидантного балансу у бік зростання активності ВРОЛ та ОМБ. За дії НХЦ в максимально переносимій дозі (DL_0 , 3 мг/кг) хоча вміст ОМБ і ТБК-АП суттєво не змінився, на 27,1% ($p < 0,05$) зменшилася АОА плазми крові і на 16,9% ($p < 0,05$) вміст Г-SH. Із збільшенням дози (4,47 мг/кг) вміст ОМБ зріс на 34,5% ($p < 0,05$) та ТБК-АП – на 28,3% ($p < 0,05$) відповідно. Поряд із зростанням прооксидантної активності вірогідно зменшилася АОА (знизились активність КТ на 18,4%). Як і в крові, у гомогенатах печінки порівняно з контрольними тваринами за введення аналогічних доз вірогідно знизились активність КТ (на 26,3; 20,5%) та вміст Г-SH (на 24,3; 15,2%) і зріс вміст ТБК-АП (на 22,9; 34,0%) та ОМБ (на 51,9; 58,3%), що свідчить про наявність оксидативного стресу в організмі тварин при введенні токсичних доз НХЦ. Введення з лікувальною метою впродовж 7 діб вітчизняного антиоксидантного препарату тіотриазоліну (И. А. Мазур и др., 2007) значно зменшило загальні прояви токсичної дії, подовжило виживаність тварин на 4-5 діб і на 83,3% зменшило летальність. При поєднаному застосуванні НХЦ в токсичних дозах з тіотриазоліном на 17,8% зросла АОА плазми крові (при дозі 3 мг/кг) та на 9,5% зменшився вміст ТБК-АП (при дозі 4,47 мг/кг) порівняно з нелікованими тваринами. У печінці тварин за дії тіотриазоліну на тлі максимально переносимої дози поряд із зменшенням вмісту ОМБ і ТБК-АП на 27,7% ($p < 0,05$) зросла активність КТ. Позитивний корегувальний ефект тіотриазоліну щодо зменшення токсичності НХЦ зумовлений, імовірно, не тільки його здатністю відновлювати порушений за умов інтоксикації оксидантно/антиоксидантний баланс, а й позитивною політропною дією на організм, зокрема, на органи, що беруть участь у процесах детоксикації та елімінації

(М. А. Довбиш та співавт., 2010; Л. О. Пацкань та співавт., 2012; А. С. Вольська, 2013).

Досліджуючи вплив НХЦ на оксидантно/антиоксидантний баланс, слід зазначити, що НХЦ в умовно-ефективній дозі (0,01 мг/кг) визначеній гіпоглікемічною активністю, навпаки, проявляє антиоксидантну активність. Так, тривале (14 діб) уведення щурам НХЦ в дозі 0,01 мг/кг зменшує інтенсивність вільнорадикального окислення ліпідів і білків (вміст ТБК-АП у еритроцитах зменшується на 24,5% ($p < 0,01$) і на 38,6% ($p < 0,01$) вміст ОМБ у плазмі крові). При цьому порівняно з контрольними тваринами у плазмі крові на 29,8% ($p < 0,01$) підвищується вміст вільних SH-груп. Отже, вплив НХЦ на стан про- та антиоксидантного балансу дозозалежний: у дозі 0,01 мг/кг НХЦ підвищує антиоксидантну активність, а у дозах 3; 4,47 мг/кг - на тлі пригнічення антиоксидантної системи захисту посилює прооксидантну активність.

У руслі вивчення токсикологічної характеристики НХЦ у гострому досліді на кролях досліджено вплив НХЦ на діяльність серця та стан кардіо- і гемодинаміки при фракційному в/в його введенні у зростаючих дозах. Початкове одноразове та повторне (через 30 хв) введення НХЦ в дозі втричі більшій (2,7 мг/кг) не викликало змін у показниках кардіо- та гемодинаміки у тварин. При наступному повторному введенні НХЦ в аналогічній дозі (сумарна доза 6,3 мг/кг) відбулося вірогідне зниження АТ_с на 6,1% (через 15 хв) та на 10% (через 60 хв) порівняно із вихідним значенням. Як наслідок зниження АТ_с знизилися на 6,8% ($p < 0,05$) показники СІ і ДС. Завдяки зменшенню на 7,2% ($p < 0,05$) ХОК зменшився на 12 і 13% ($p < 0,05$) РІЛШ і РУІЛШ відповідно, що свідчить про зниження насосної функції серця, яке відбулося при збільшенні концентрації НХЦ в крові. Однак, слід зазначити, що у контрольних тварин також спостерігалось вірогідне зниження АТ_с (на 14,4%), РІЛШ (на 18,8%), РУІЛШ (на 20,7%) порівняно із вихідними значеннями при відсутності порушень ЧСС, P_{\max} ЛШ, ХОК, УОК, СІ, СІІ, ДС та ЗПО, а тому виявлені зміни показників кардіо- та гемодинаміки за дії НХЦ, ймовірно, обумовлені дією наркозу і не пов'язані з токсичним впливом НХЦ в досліджуваних дозах на серцево-судинну систему (І. С. Чекман та співавт., 2003).

Зважаючи на те, що хром як мікроелемент бере участь у підтримці нормального рівня глюкози в крові (J. V. Vincent 2000; A. Pechova, L. Pavlata, 2007) досліджували гіпоглікемічну активність НХЦ як у інтактних тварин, так і антидіабетичну ефективність у тварин з експериментальним (дексаметазоніндукованим) ЦД. При первинному скринінгу на інтактних тваринах встановлено, що цукрознижувальний ефект після одноразового та тривалого в/очер. введення інтактним тваринам НХЦ у широкому діапазоні доз (від 0,25 до 5% від DL₅₀) залежить від дози, шляху та тривалості введення. Після одноразового в/очер. введення НХЦ у дозах 0,22; 0,11 мг/кг (5; 2,5% від DL₅₀) гіпоглікемічний ефект не спостерігався, у менших дозах 0,04; 0,02 мг/кг (1; 0,5% від DL₅₀) – був, але не вірогідний, а при введенні НХЦ ще в меншій дозі – 0,01 мг/кг (0,25% від DL₅₀) концентрація глюкози в крові вірогідно знизилася на 17,6% ($p < 0,05$) порівняно з контрольними тваринами. Отже, в діапазоні досліджуваних доз, що різняться в понад 20 разів, гіпоглікемічний ефект НХЦ найвиразніший виявився у дозі 0,01 мг/кг, яку можна вважати умовно-ефективною. Подібний гіпоглікемічний ефект спостерігався і

при в/ш введенні НХЦ в даній дозі.

Порівняння цукрознижувального ефекту НХЦ у інтактних тварин за умов одноразового та тривалого (14 діб) уведення в однакових дозах засвідчило, що гіпоглікемічний ефект НХЦ виразніший за повторних уведень (в середньому в 1,5 разу, $p < 0,01$). Як і після одноразового введення, зберігається обернено пропорційна залежність між цукрознижувальним ефектом і введеною дозою: у менших дозах (0,01 мг/кг) гіпоглікемічний ефект НХЦ виразніший, ніж у більших і навпаки. Важливо зазначити, що при в/ш тривалому (14 діб) введенні цукрознижувальний ефект НХЦ, як і після в/очер. введення, зберігається і зростає зі збільшенням тривалості введення. Отримані результати гіпоглікемічної активності НХЦ при тривалому введенні різними шляхами (в/ш, в/очер.) з одного боку, свідчать про відсутність толерантності за повторних уведень НХЦ, а з іншого спостерігається посилення гіпоглікемічної активності зі зменшенням дози, механізм якого ще належить дослідити.

У тварин з дексаметазоніндукованим ЦД антигіперглікемічну дію НХЦ порівнювали з референс-препаратом метформіном (В. В. Полторак та співавт., 2000). Застосування НХЦ в умовно-ефективній дозі (0,01 мг/кг, в/ш, 14 діб) знизило рівень глюкози в крові тварин з ЕЦД в 2,1 разу ($p < 0,01$), що вірогідно не відрізнялося від антигіперглікемічного ефекту метформіну (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльний вплив нанохрому цитрату і метформіну на динаміку глікемії у процесі моделювання цукрового діабету у щурів ($M \pm m$, $n = 6$)

Умови досліджу	Вміст 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 $p < 0,01$	14,22±0,36 $p < 0,01$
Дексаметазон + нанохрому цитрат (0,01 мг/кг)	5,52±0,19	6,47±0,30 $p < 0,01$	6,63±0,34 $p < 0,05$, $p_1 < 0,01$
Дексаметазон + метформін (200 мг/кг)	5,65±0,16	7,05±0,35 $p < 0,01$	6,98±0,41 $p < 0,01$, $p_1 < 0,01$

Примітка. p – різниця вірогідна порівняно з інтактним контролем; p_1 – різниця вірогідна порівняно з контрольною патологією; n – кількість тварин у групі.

Рівень інсулінемії на тлі ЕЦД під впливом НХЦ і метформіну вірогідно знизився відповідно у 2,3 та 2,6 разу ($p < 0,01$). При ЕЦД у 7,2 разу ($p < 0,01$) збільшився інсулін-глюкозний зв'язок (індекс НОМА-IR) порівняно з інтактним контролем, як наслідок низької чутливості периферичних тканин до дії інсуліну. При застосуванні НХЦ чи метформіну індекс НОМА-IR, навпаки, знизився відповідно в 6,4 та 6,8 разу ($p < 0,01$) до рівня інтактних тварин, що свідчить про краще засвоєння глюкози інсулінзалежними органами. Антигіперглікемічний ефект НХЦ при ЕЦД подібний препарату порівняння метформіну.

Проведеними біохімічними дослідженнями також встановлено, що на тлі порушеного при ЕЦД ліпідного та білкового обмінів у тварин, застосування НХЦ

знизило вміст у сироватці крові на 20,9% ($p < 0,05$) загальних ліпідів, на 36,0% загального холестерину і на 53,4% ($p < 0,05$) підвищило вміст ЛПВЩ (рис. 2). У сироватці крові до рівня інтактних тварин піднявся вміст сечовини. Отримані дані свідчать про гіполіпідемічну, гіпохолестеринемічну дію НХЦ та, ймовірно, нормалізацію сечовиноутворення в печінці тварин. При цьому, НХЦ на тлі ЕЦД суттєво не вплинув на вміст загального білка, альбуміну, креатиніну, сечової кислоти та загального білірубіну.

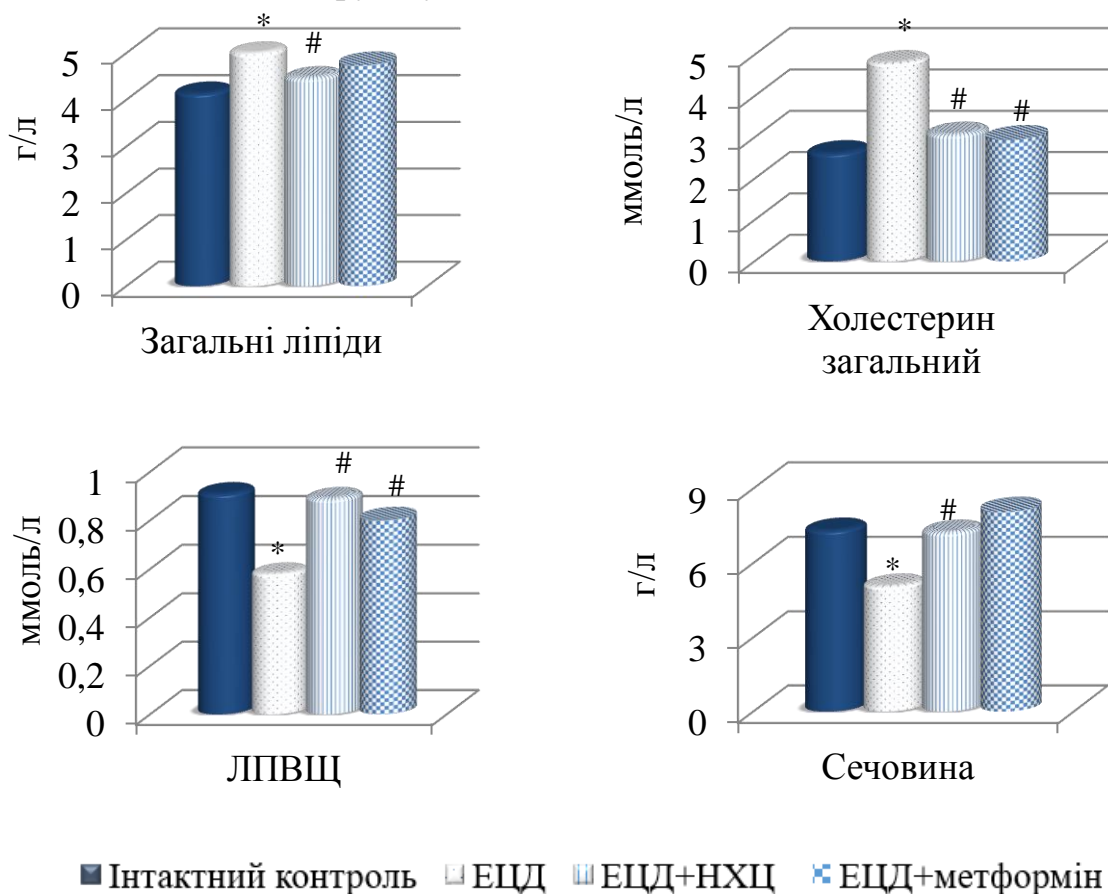


Рис. 2 Показники ліпідного та білкового обміну у сироватці крові щурів за дії НХЦ на тлі ЦД на 14 добу.

Примітка: * – різниця показників вірогідна порівняно з інтактним контролем ($p < 0,05$); # – різниця показників вірогідна порівняно з ЕЦД ($p < 0,05$); n – кількість тварин у групі.

Профілактично-лікувальне застосування метформіну також запобігло розвитку метаболічних порушень, які виникли при ЕЦД (рис. 2). Порівняно з контрольною патологією у сироватці крові при відсутності змін вмісту загальних ліпідів, на 38,8% ($p < 0,05$) знизився вміст загального холестерину і на 37,9% ($p < 0,05$) зріс рівень ЛПВЩ. Всі інші показники в сироватці крові суттєво не відрізнялися від інтактних тварин. Отже, за ефективністю коригувального впливу на показники вуглеводного та ліпідного обміну при ЕЦД протидіабетична активність НХЦ не поступається препарату порівняння метформіну.

Оскільки основним продуцентом інсуліну в організмі є бета-клітини острівців Лангерганса, проведено дослідження впливу НХЦ на морфоструктуру підшлункової

залози на тлі ЕЦД. При застосуванні НХЦ альтеративні прояви в ендокринній частині залози значно зменшилися (рис. 3.в). Поряд з тим, що розміри острівців суттєво не відрізнялися від інтактних тварин, їх клітинний профіль виявився у 5 разів більший, ніж при ЕЦД і перевищив такий у інтактних щурів. Про зменшення НХЦ дегенеративних змін у морфоструктурі залози у процесі моделювання ЕЦД свідчить те, що у стані некрозу знаходилися лише поодинокі клітини острівців.

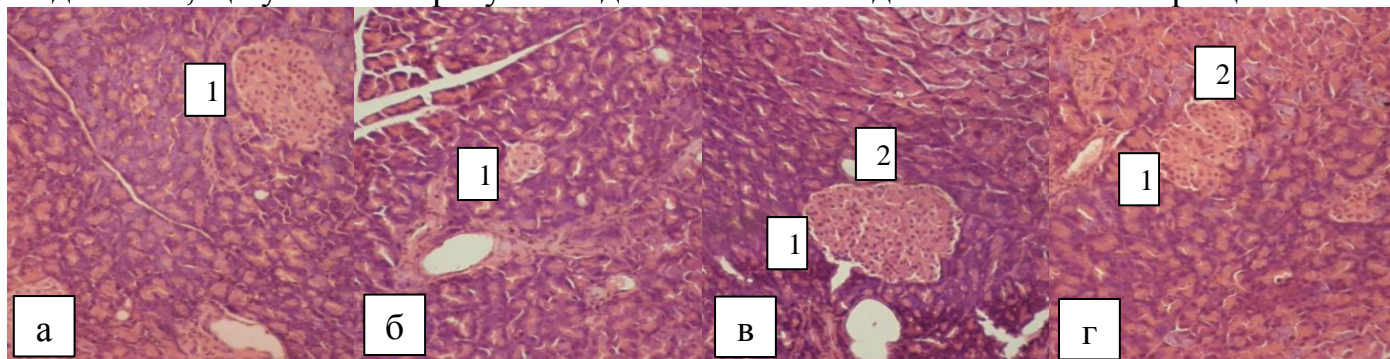


Рис. 3 Мікропрепарат острівця підшлункової залози у інтактного щура (а), при ЕЦД (б), за дії НХЦ (в) та метформіну (г) на тлі ЕЦД. 1 - острівець Лангерганса; 2 - група некротизованих клітин. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.10х.

У тварин, яким на тлі ЕЦД вводили метформін (рис. 3.г), розміри острівців Лангерганса були в 1,5 разу меншими, ніж при застосуванні НХЦ за цих умов. Клітинний профіль на один гістологічний зріз острівця хоча і наближався до рівня інтактних тварин, однак, виявився вдвічі меншим клітинного профілю за умов дії НХЦ. Мали місце у 3-12% клітин ознаки некрозу. Отже, проведені патоморфологічні дослідження підшлункової залози щурів при ЕЦД засвідчили виразніший за морфометричними показниками протективний вплив НХЦ порівняно з дією метформіну (табл. 2).

Таблиця 2

Морфометричні показники стану острівців підшлункової залози за дії нанохрому цитрату та метформіну на тлі експериментального ЦД (M±m, n=6)

Умови досліджу	Розмір острівців Лангерганса, мкм	Клітинний профіль (кількість клітин)	Деструкція клітин
Інтактний контроль	205,00±12,65	84,0±5,69	відсутня
Контрольна патологія (ЕЦД)	43,00±4,27*	25,5±3,56*	більшість клітин
ЕЦД+НХЦ	217,5±19,36#	133,0±12,4#	поодинокі клітини
ЕЦД+метформін	140,00±11,1#	67,5±4,98#	поодинокі клітини

Примітка: * – різниця показників вірогідна порівняно з інтактним контролем (p<0,05); # – різниця показників вірогідна порівняно з контрольною патологією (p<0,05); n – кількість тварин у групі.

Вплив НХЦ на стан плазматичних біомембран еритроцитів, досліджено по зміні ОРМЕ у щурів при ЕЦД. При ЕЦД, коли концентрація глюкози в крові тварин збільшилася в 2,6 разу ($p < 0,01$) порівняно з інтактним контролем ОРМЕ знизилась у 8,2 разу ($p < 0,05$). Застосування НХЦ у тварин з ЦД знизило концентрацію глюкози в крові до значень близьких до фізіологічних і відсоток гемолізованих еритроцитів за низьких концентрацій сечовини зменшився вдвічі ($p < 0,05$) порівняно з відповідним показником у тварин з ЕЦД. Підвищуючи ОРМЕ, НХЦ на тлі ЕЦД, виявляє мембраностабілізуючі властивості, обумовлені зменшенням глюкозотоксичності, а також підвищенням антиоксидантної активності НХЦ у дозі 0,01 мг/кг (у дослідах, які описані раніше).

Дослідження впливу НХЦ на функцію нирок з'ясувало, що тривалі впродовж 14 діб введення НХЦ у зростаючих дозах (0,25 – 1% від DL_{50} , 0,01 – 0,04 мг/кг) по-різному впливають на показники функціонального стану нирок. Після щоденного введення НХЦ в умовно-ефективній гіпоглікемічній дозі (0,01 мг/кг), що в сумі склало 0,14 мг/кг, водний діурез у тварин збільшився на 21,6% ($p < 0,01$), у сечі зросла на 21,2% ($p < 0,05$) концентрація іонів натрію завдяки зменшенню на 13,7% ($p < 0,05$) його проксимальної реабсорбції стандартизованої відносно швидкості КФ. В 1,8 разу ($p < 0,01$) зменшилася концентрація іонів калію в сечі і в 1,5 разу його екскреція, що призвело до затримки іонів калію в організмі. Порівняно з контрольними тваринами в 2,5 разу ($p < 0,01$) збільшився Na^+/K^+ коефіцієнт в сечі. У плазмі крові концентрація іонів калію збільшилася на 33% ($p < 0,0001$) і на 10% ($p < 0,01$) зменшилася концентрація іонів натрію ($p < 0,01$). Швидкість КФ зросла на 19,6% ($p < 0,05$), концентрація креатиніну в сечі і плазмі крові суттєво не відрізнялася від показників контрольних тварин, однак, у сечі вдвічі ($p < 0,05$) зросла концентрація білку. Збільшилася екскреція іонів водню, зріс амонійний коефіцієнт.

При введенні НХЦ в дозі вдвічі більшій (0,02 мг/кг) діурез зростав, однак, менш виразно. Концентрація іонів калію в сечі і його екскреція зменшилися більш значуще – в 2,8 і 2,5 разу ($p < 0,0001$), відповідно. Зменшена проксимальна реабсорбція іонів натрію і протеїнурия залишалися на попередньому рівні. Концентрація іонів калію в плазмі крові збільшилася в порівнянні з контрольними тваринами на 41,2% ($p < 0,01$). На попередньому рівні залишався амонійний коефіцієнт сечі. Інші показники функції нирок не відрізнялися від контрольних.

При збільшенні дози НХЦ до 0,04 мг/кг діурез, натрійурез, калійурез, Na^+/K^+ коефіцієнт не відрізнялися від показників контрольних тварин. Зросла протеїнурия, ниркові втрати білка збільшилися в 3,5 разу ($p < 0,01$). Швидкість КФ зменшилася в 1,5 разу ($p < 0,05$) і, як наслідок ретенційної азотемії, збільшилася концентрація креатиніну в плазмі крові. Стабільно високою залишалася гіперкаліємія. Стандартизовані показники екскреції протонів, титрованих кислот і аміаку зросли в 1,4 разу, що суттєво не вплинуло на рН сечі. Таким чином, нефротропний ефект НХЦ залежить від уведеної дози. За дії менших доз зміни в роботі нирок менш виразні, а зі збільшенням дози зростають ознаки нефротоксичності: на тлі гіперкаліємії зменшується швидкість КФ, зростає гіперазотемія, збільшуються ниркові втрати організмом білка. Описана картина узгоджується з літературними даними (Л. В. Яковлева та співавт., 2005; С. Ю. Штриголь та співавт., 2009).

Результати впливу НХЦ на дезінтоксикаційну функцію печінки показали, що після введення НХЦ у дозі 0,04 мг/кг латентний період настання сну скоротився на 27,4%, при дозі 0,11 мг/кг – на 38,6%, а в більшій дозі (0,22 мг/кг) тварини засинали майже вдвічі швидше. Тобто, латентний період засинання тварин із збільшенням дози НХЦ скорочувався в 1,4–1,9 разу ($p < 0,05$), що, ймовірно, обумовлено депримуєчим впливом НХЦ на ЦНС, що спостерігалось нами при нагляді за тваринами в процесі вивчення токсичності даної сполуки. Поряд із пришвидшенням засинання виникало вірогідне скорочення тривалості знаходження тварин у бічному положенні. Прослідковувалася залежність між уведеною дозою НХЦ і тривалістю сну-наркозу. Так, при введенні сполуки в дозі 0,04 мг/кг тривалість знаходження тварин в бічному положенні скоротилася на 12,8%, при дозі 0,11 мг/кг – на 23,2%, а при введенні 0,22 мг/кг – на 32,7% ($p < 0,05$). Отриманий факт можна розцінювати ймовірним посиленням під впливом НХЦ знешкоджувальної функції печінки за рахунок активації мікросомних оксигеназ, які беруть участь в метаболізмі тіопенталу натрію (С. М. Дроговоз та співавт., 2001).

Таким чином, незважаючи на те, що НХЦ за токсикологічною характеристикою відноситься до помірно токсичних речовин, в певному діапазоні доз має позитивні фармакологічні властивості, зокрема, протидіабетичні, що можуть знайти застосування в практичній медицині.

ВИСНОВКИ

Проблема ЦД з огляду на його поширеність, тяжкість перебігу та ускладнення є однією з найактуальніших у світі. Незважаючи на значний масив клінічних та експериментальних наукових досліджень щодо впровадження у медичну практику нових технологій діагностики та лікування, пошук протидіабетичних засобів серед нових сполук залишається важливою медичною та соціальною проблемою сучасності. Перспективними і малодослідженими є сполуки хрому – есенціального мікроелементу, що надходить в організм ззовні і бере участь в регуляції продукції та метаболізмі інсуліну, забезпечує функціонування підшлункової залози. З огляду на біологічну цінність хрому, наносполуки хрому можуть бути перспективним доповненням до лікування хворих на ЦД.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у вивченні токсико-фармакологічних властивостей нової наносполуки хрому – НХЦ для експериментального обґрунтування доцільності подальшого фармакологічного вивчення щодо створення на його основі лікарського засобу з протидіабетичними властивостями.

1. Дослідження гострої токсичності НХЦ, проведене на щурах, встановило залежність дії НХЦ від дози та шляху введення в організм. Згідно токсикологічної класифікації речовин Н. С. Hodge, Л. Н. Sterner НХЦ за внутрішньошлункового введення належить до III класу (помірно токсичні речовини, DL_{50} , 65 мг/кг), а за внутрішньоочеревинного, внутрішньовенного за класифікацією К. К. Сидорова – до II класу (високотоксичні речовини, DL_{50} відповідно становить 4,47 та 1,63 мг/кг), тобто за показником DL_{50} токсичність НХЦ при внутрішньошлунковому введенні в 14,5 – 39,9 разів нижча, ніж за парентерального.

2. За тривалого (14 діб) внутрішньоочеревинного введення щурам у дозах 0,04; 0,11 мг/кг НХЦ не впливає на рухову активність тварин, масу тіла, масові коефіцієнти внутрішніх органів (печінка, нирки, серце, легені, селезінка, підшлункова залоза) та їх морфоструктуру. При дозі 0,22 мг/кг (5% від DL_{50}) зменшується рухова активність, гальмується приріст маси тіла, пригнічується дихання, зменшується масовий коефіцієнт легенів, в епітелії бронхів та проксимальних канальців нирок виникають деструктивні зміни морфоструктури, знижується вміст гемоглобіну та зростає кількість лейкоцитів. У периферичній крові тварин за введення НХЦ у дозі 0,01 мг/кг вірогідних змін з боку показників крові не виявлено. НХЦ за умов гострого експерименту на кролях не викликає вірогідних змін показників кардіо- та системної гемодинаміки порівняно як з вихідним їх рівнем, так із відповідними показниками у контрольних тварин.

3. По-різному (в залежності від дози) НХЦ впливає на стан оксидантно/антиоксидантного балансу. За умов тривалого введення НХЦ у дозі 0,01 мг/кг пригнічується інтенсивність ВРОЛ і ОМБ (вірогідно знижується на 24,5% вміст ТБК-АП та на 38,6% ОМБ) на тлі активації систем антиоксидантного захисту організму тварин. При одноразовому введенні НХЦ у дозах 3; 4,47 мг/кг чинить прооксидантну дію про, що свідчить зростання вмісту ТБК-АП, ОМБ в плазмі крові та печінці на тлі зниження показників системи антиоксидантного захисту (КТ, Г-SH, вільні SH-групи). Тіотриазолін як антиоксидантний засіб з політропною дією зменшує вплив токсичних доз НХЦ: пригнічує його прооксидантну дію, збільшує тривалість життя на 4-5 діб та зменшує на 83,3% смертність тварин.

4. Скринінг гіпоглікемічної активності НХЦ, проведений на інтактних тваринах у широкому діапазоні доз (0,01 – 0,22 мг/кг) засвідчив, що гіпоглікемічний ефект найвиразніший у дозі 0,01 мг/кг – яка була обрана як умовно-ефективна. При збільшенні дози гіпоглікемічний ефект зменшується (існує обернено пропорційний зв'язок). За тривалого (14 діб) введення гіпоглікемічна активність НХЦ у дозі 0,01 мг/кг зберігається та посилюється (в 1,5 разу, $p < 0,01$) як свідчення відсутності толерантності за повторних уведень.

5. На тлі модельної патології (експериментальний дексаметазоніндукований ЦД) за дії НХЦ в умовно-ефективній дозі 0,01 мг/кг вірогідно зменшуються концентрація глюкози в крові в 2,1 разу, вміст інсуліну в сироватці крові в 2,3 разу та інсулінорезистентність тканин (індекс НОМА-IR) в 6,4 разу порівняно з контрольною патологією і досягає рівня інтактних тварин. За антигіперглікемічною активністю, коригувальним впливом на вміст інсуліну, індекс інсулінорезистентності НХЦ не поступається препарату порівняння метформіну, а захисний вплив на гістоструктуру підшлункової залози вірогідно переважає дію метформіну (у 1,5 разу більші розміри та вдвічі більший клітинний профіль панкреатичних острівців Лангерганса). Під впливом НХЦ у тварин з експериментальним ЦД встановлено вдвічі ($p < 0,05$) підвищення осмотичної резистентності мембран еритроцитів (мембраностабілізуювальні властивості). Антигіперглікемічний ефект НХЦ при експериментальному ЦД супроводжується нормалізацією порушених показників ліпідного обміну – вірогідно знижується вміст загальних ліпідів (на 20,9%), загального холестерину (на 36%), зростає вміст ЛПВЩ (на 53,4%) поряд з відсутністю впливу на вміст загального білка, альбуміну,

креатиніну, сечової кислоти та загального білірубіну.

6. Виразність впливу НХЦ на екскреторну функцію нирок залежить від уведеної дози. Після тривалого (14 діб) введення НХЦ в умовно-ефективній дозі 0,01 мг/кг на 21,6% ($p < 0,01$) збільшуються водний діурез, на 19,6% ($p < 0,05$) зростає швидкість клубочкової фільтрації, в 2,5 разу збільшується Na^+/K^+ коефіцієнт в сечі. При збільшенні доз (0,02; 0,04 мг/кг) наростають ознаки нефротоксичності (на тлі гіперкаліємії зменшується швидкість клубочкової фільтрації, зростає гіперазотемія та протеїнурія). На моделі барбітурового сну-наркозу НХЦ підвищує детоксикуючу функцію печінки. У зростаючих дозах скорочується на 12,8–32,7% ($p < 0,05$) тривалість знаходження тварин у бічному положенні, що обумовлено ймовірним посиленням під впливом НХЦ знешкоджувальної функції печінки за рахунок активації мікросомних оксигеназ, які беруть участь в метаболізмі тіопенталу натрію.

7. Отримані результати фармакологічного дослідження НХЦ з встановленням антигіперглікемічної активності обґрунтовують доцільність подальшого доклінічного вивчення з урахуванням токсикологічної характеристики (зменшення токсичності при внутрішньошлунковому введенні) з метою створення на його основі протидіабетичного засобу. Результати отриманих досліджень щодо вивчення впливу тіотриазоліну на токсичний ефект НХЦ, обґрунтовують розширення спектру його застосування як детоксиканта при отруєнні сполуками хрому.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Садогурська К. В., Каплуненко В. Г., Чекман І. С. Хром і нанохром: властивості, перспективи застосування у медичній практиці. *Український медичний часопис*. 2014. № 1 (99) – I/II. С. 14–16. (Особистий внесок: аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури, підготовка статті).
2. Садогурська К. В. Токсикологічна оцінка та морфоструктура внутрішніх органів щурів за умов тривалої дії нанохрому цитрату. *Український біофармацевтичний журнал*. 2015. № 6 (41). С. 10–14.
3. Садогурська К. В. Вивчення гострої токсичності нанохрому цитрату при різних шляхах введення. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 4 (36). С. 56–59.
4. Садогурська К. В. До питання безпечності нанохрому цитрату за умов повторного введення. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. №4-5 (50). С. 95–100.
5. Садогурская Е. В., Дорошенко А. Н. Влияние нанохрома на состояние системной и кардиогемодинамики кроликов при внутривенном введении в остром эксперименте. *Рецепт*. 2016. № 2 (19). С. 150–155. (Особистий внесок: участь в експерименті, аналіз даних, написання статті).
6. Садогурська К. В., Косуба Р. Б., Яремій І. М. Коригувальний вплив тіотриазоліну на токсичність і стан про- та антиоксидантного гомеостазу в щурів за умов токсичної дії нанохрому цитрату. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 1 (41). С. 54–59. (Особистий внесок: участь в експерименті, аналіз даних, написання статті).
7. Садогурская Е. В., Косуба Р. Б. Влияние нанохрома цитрата на функцию почек в эксперименте. *Рецепт*. 2017. № 3 (20). С. 377–382. (Особистий внесок: участь в експерименті, аналіз даних, написання статті).

експерименті, аналіз даних, написання статті).

8. Садогурська К. В., Косуба Р. Б., Яремій І. М., Зеленюк В. Г. Вивчення гіпоглікемічної активності нанохрому цитрату в тварин з експериментальним цукровим діабетом 2 типу. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2017. № 4–5 (55). С. 82–88. (Особистий внесок: участь в експерименті, аналіз даних, написання статті).
9. Садогурська К. В., Косуба Р. Б., Зеленюк В. Г. Вплив нанохрому цитрату на осмотичну резистентність мембран еритроцитів крові щурів з експериментальним цукровим діабетом. *Клінічна фармація*. 2017. Т. 21, №4. С. 37–41. (Особистий внесок: участь в експерименті, аналіз даних, написання статті).
10. Спосіб корекції токсичної дії хрому цитрату / К. В. Садогурська, Р. Б. Косуба, І. М. Яремій, В. Г. Зеленюк. Пат. на корисну модель № 118057 Україна заявл. 23.12.2016; опубл. 25.07.2017. Бюл. № 14. 5 с. (Особистий внесок: участь в експерименті, аналіз даних, оформлення патенту).
11. Садогурська К. В., Давиденко І. С. Токсикологічна характеристика та гістоморфологія внутрішніх органів щурів за тривалої дії нанохрому цитрату. *Природничі читання*: мат. II науково-практичної конференції з міжнародною участю м. Чернівці, 14–17 травня 2015 р., Чернівці, «Медуніверситет», 2015. С. 180.
12. Садогурська К. В. Потенційні можливості гіпоглікемічної дії наночастинок хрому. *Всесвітній день здоров'я «Переможемо діабет»*: мат. міжнародної науково-практичної конференції м. Київ, 7–8 квітня 2016 р., Київ, 2016. С. 113–114.
13. Садогурська К. В. Серцева діяльність у тварин за дії нанохрому цитрату. *Природничі читання*: мат. III міжнародної, науково-практичної конференції м. Чернівці, 19–22 травня 2016 р., Чернівці, «Медуніверситет», 2016. С. 131–132.
14. Садогурська К. В. Вплив нанохрому на тривалість барбітурового сну-наркозу. *Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»* м. Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р., Чернівці, «Медуніверситет», 2017. С. 322.
15. Садогурська К. В. Протективний ефект тіотриазоліну при хромовій інтоксикації. *Інновації та перспективи сучасної медицини*: мат. IV міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО м. Чернівці, 5–7 квітня 2017 р., Чернівці, «Медуніверситет», 2017. С. 485.
16. Садогурська К. В., Косуба Р. Б., Чекман І. С. Вивчення біологічної активності наносполуки хрому. *Нанотехнології у фармації та медицині*: мат. Української науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю м. Харків, 19–20 квітня 2017 р., Харків, «НФаУ», 2017. С. 485.
17. Sadogurska K. V. Screening examination of nanochromium citrate effect on kidney excretory function. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів*: мат. XXIV міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів м. Харків, 20 квітня 2017 р., Харків, «НФаУ», 2017. С. 37.
18. Садогурська К. В., Косуба Р. Б., Зеленюк В. Г. Нанохром: гіпоглікемічна дія та

- стан осмотичної резистентності мембран еритроцитів за умов експериментального цукрового діабету. *V Національний з'їзд фармакологів України: мат. тез доповідей м. Запоріжжя, 18–20 жовтня 2017 р., Запоріжжя, 2017. С. 110–111.*
19. Садогурська К. В., Косуба Р. Б. Порівняльна гіпоглікемічна дія нанохрому цитрату та метформіну на тлі експериментального цукрового діабету. *Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини: мат. ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю м. Вінниця, 16–17 листопада 2017 р., Вінниця, 2017. С. 254.*
20. Садогурська К. В. Вплив нанохрому цитрату на розвиток індукованої дексаметазоном інсулінорезистентності у щурів. *Матеріали 99-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» м. Чернівці, 12, 14, 19 лютого 2018 р., Чернівці, «Медуніверситет», 2018. С. 285.*

АНОТАЦІЯ

Садогурська К. В. Експериментальне дослідження токсичних та фармакологічних властивостей нанохрому цитрату. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2018.

Дисертація присвячена експериментальному вивченню токсичних та фармакологічних властивостей нової нанополуки хрому (НХЦ). З'ясовано параметри токсикологічної характеристики НХЦ, виявлено основні фармакологічні властивості з встановленням залежності «доза-ефект». За в/ш введення НХЦ належить до III класу (помірно токсичні речовини), за в/в – до II класу (високотоксичні речовини). Встановлено дозозалежний вплив НХЦ на функції нирок, печінки, кардіо- та системну гемодинаміку, оксидантно/антиоксидантний баланс. Уперше виявлено гіпоглікемічну активність НХЦ за різних шляхів та режимів уведення. Між дозою і гіпоглікемічною активністю існує обернено пропорційний зв'язок. На моделі ЕЦД встановлено, що гіпоглікемічна активність, вплив на вміст інсуліну, індекс інсулінорезистентності, гіполіпідемічний ефект НХЦ не поступається референс-препарату метформіну зі збільшенням протективного впливу на гістоструктуру підшлункової залози. НХЦ має мембраностабілізуючу дію (підвищує осмотичну резистентність мембран еритроцитів). Доведено ефективність тіотриазоліну за токсичної дії НХЦ (зменшує прооксидантну активність, збільшує виживаність, зменшує смертність тварин).

Ключові слова: нанохрому цитрат, токсичність, гіпоглікемічна активність, експериментальний цукровий діабет, метформін, біомембрани еритроцитів, детоксикуюча функція печінки, екскреторна функція нирок, кардіо- та гемодинаміка, оксидантно/антиоксидантний баланс, корекція токсичності, тіотриазолін.

АННОТАЦИЯ

Садогурская Е. В. Экспериментальное исследование токсических и фармакологических свойств нанохрома цитрата. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Национальный фармацевтический университет МОЗ Украины, Харьков, 2018.

Диссертация посвящена экспериментальному изучению фармакологических и токсических свойств нового наносоединения хрома (НХЦ). Выяснено параметры токсикологической характеристики НХЦ, выявлены основные фармакологические свойства и фармакодинамическая зависимость «доза-эффект». При введении в желудок НХЦ относится к III классу (умеренно токсические вещества), а при в/в – к II классу (высокотоксические вещества). Установлено дозозависимое влияние НХЦ на функции почек, печени, кардио- и системную гемодинамику, состояние оксидантно/антиоксидантного баланса. Впервые выявлено гипогликемическую активность НХЦ при разных путях и режимах введения. Между дозой и гипогликемическим эффектом существует обратно пропорциональная зависимость. На модели ЭСД установлено, что гипогликемическая активность, влияние на содержание инсулина, индекс инсулинорезистентности, гипополипидемический эффект НХЦ не уступает референс-препарату метформину с увеличением протективного влияния на гистоструктуру поджелудочной железы. НХЦ имеет мембраностабилизирующие свойства (повышает осмотическую резистентность мембран эритроцитов). Доказана эффективность тиотриазолина за токсического воздействия НХЦ (уменьшает прооксидантную активность, увеличивает выживаемость, уменьшает смертность животных).

Ключевые слова: нанохрома цитрат, токсичность, гипогликемическая активность, экспериментальный сахарный диабет, метформин, биомембраны эритроцитов, детоксикационная функция печени, экскреторная функция почек, кардио- и гемодинамика, оксидантно/антиоксидантный баланс, коррекция токсичности, тиотриазолин.

SUMMARY

Sadogurska K. V. Experimental study of toxicological and pharmacological properties of nanochromium citrate. – The manuscript.

The thesis for a Candidate of Pharmaceutical Sciences Degree by the speciality 14.03.05 – Pharmacology. – National University of Pharmacy of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kharkiv, 2018.

The thesis deals with the experimental investigation of pharmacological properties of the new organic chromium compound obtained by means of electro impulse aqua nanotechnology – nanochromium citrate (Ltd. “Nano Materials and Nano Technologies”, Kyiv). Acute toxicity of NCC has been studied experimentally on rats by different ways (enteral, parenteral) and methods of introduction (single, repeated). According to the toxicological classification of substances in case of intragastric way of administration NCC belongs to III class (moderately toxic substances), and in case of parenteral way – to

II class (highly toxic substances).

Low doses of NCC (1, 2,5% from DL_{50}) during a long-term introduction (14 days) does not influence upon the motor activity, body weight, mass coefficient of the internal organs (liver, kidneys, heart, lungs, spleen, pancreas) and their morphological structure. Introduction of higher doses (5% from DL_{50}) results in decreased motor activity, inhibited respiration and body mass growth of animals, reduced mass coefficient of the lungs, destructive changes in the bronchial epithelium and proximal tubules of the kidneys. In case of repeated introduction of NCC in increasing doses hemoglobin content in the peripheral blood decreases, leukocytosis increases while the number of erythrocytes and ESR do not change. The study for the first time detects hypoglycemic activity available for NCC, which expressiveness is inversely proportional to the volume of the dose introduced. After repeated NCC introductions hypoglycemic activity remains similar and increases in 1,5 and 1,8 times. Hypoglycemic effect is more pronounced both after single and lower doses introduction. Hypoglycemic activity of NCC in rats against the ground of experimental diabetes mellitus (EDM) was compared with the standard hypoglycemic means metformin. 2,6 times increased glycemic level in case of EDM after preventive-therapeutic administration of NCC in conditionally effective hypoglycemic dose (0,01 mg/kg) became in 2,1 times lower. Increased indices of insulin level in the blood serum and insulin resistance index (HOMA-IR) in case of EDM decreased under the influence of NCC in 2,3 and 6,4 times respectively as compared to the level of intact animals. In general, hypoglycemic activity of NCC against the ground of EDM along with considerable decrease of glucose concentration in the blood is associated with normalization of insulin level in the blood serum and HOMA-IR index which is the evidence of reduced tolerance of insulin dependent organs to glucose. In case of EDM the effect of NCC does not yield to metformin, the drug of comparison, by its hypoglycemic activity, correcting effect on insulin content and HOMA-IR index, and NCC has more pronounced protective effect on the histological structure of the pancreas (amount, size, cellular profile, morphological structure of the pancreatic islets) than that of metformin.

Correcting hypoglycemic effect of NCC in case of EDM is associated with normalization of disturbed indices of lipid metabolism – the content of general lipids 20,9% decreased, general cholesterol – 36%, and the content of cholesterol of high density lipids increased on 53,4% . Urea concentration in the blood serum increased to the level of intact animals in case of lack of NCC effect on the content of general protein, albumin, creatinine, uric acid and general bilirubin. NCC possesses membrane-stabilizing action (increases osmotic resistance of erythrocyte membranes). NCC in rats intensifies detoxication function of the liver, since it makes thiopental sleep-narcosis shorter depending on the dose with decrease of latent period of falling asleep.

NCC possesses dose-dependent nephrotropic action. A long-term (14 days) NCC introduction in the dose of 0,01 mg/kg results in increase of water diuresis, glomerular filtration rate, the concentration and excretion of sodium ions and retention of potassium ions in the body. Increased doses are associated with the signs of NCC nephrotoxicity – against the ground of hyperkalemia glomerular filtration rate decreases, retention azotemia and proteinuria increase. Comprehensive investigations concerning NCC effect on the heart activity and condition of the cardio- and hemodynamics conducted in acute experiment on rabbits were indicative of the fact that NCC in case of fractional

intravenous introduction in the range of the examined doses does not cause reliable changes of heart work indices and systemic hemodynamics as compared to the control narcotized animals. NCC produces different effect on the condition of pro- and anti-oxidant activity of the body systems depending on the introduced dose. A long-term NCC introduction in the dose of 0,01 mg/kg (0,25% from DL_{50}) decreases intensity of free radical lipid and protein oxidation against the ground of increased general antioxidant activity. In toxic and lethal doses of NCC (DL_0 , DL_{50}) pro-oxidant activity increases: tiobarbituric acid reactive substances and OMP content in the blood plasma and liver of animals increases, catalase, G-SH, the indices of the antioxidant protection decrease. Thiotriazolin as an antioxidant drug with polytropic action on the body against the ground of introduction of toxic and lethal doses of NCC prevents development of oxidant/anti-oxidant homeostasis disorders, demonstrates anti-toxic action, promotes survival time and decreases mortality rate of animals.

Key words: nanochromium citrate, toxicity, hypoglycemic activity, experimental diabetes mellitus, metformin, erythrocyte biomembranes, detoxicating liver function, excretory kidney function, heart and hemodynamics, oxidative/anti-oxidative balance, correction of toxic action, thiotriazoline.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АОА	–	антиоксидантна активність;
АТ _С	–	систоличний артеріальний тиск;
в/очер.	–	внутрішньоочеревинно;
в/в	–	внутрішньовенно;
в/ш	–	внутрішньошлунково;
Г-SH	–	відновлений глутатіон;
ДС	–	дебіт серця;
DL ₀	–	максимально переносима доза;
DL ₅₀	–	середня летальна доза;
DL ₁₀₀	–	летальна доза;
ЕЦД	–	експериментальний цукровий діабет;
ЗПО	–	загальний периферичний опір судин;
КТ	–	каталаза;
НХЦ	–	нанохрому цитрат;
ОМБ	–	окисно-модифіковані білки;
ОРМЕ	–	осмотична резистентність мембран еритроцитів;
P _{max}	–	максимальний тиск у лівому шлуночку;
РІЛШ	–	робочий індекс лівого шлуночка;
РУІЛШ	–	робочий ударний індекс лівого шлуночка;
СІ	–	серцевий індекс;
СиІ	–	систоличний індекс;
ТБК-АП	–	активні продукти, що реагують із тіобарбітуровою кислотою;
УОК	–	ударний об'єм крові;
ХОК	–	хвилинний об'єм крові;
ЦД	–	цукровий діабет;
ЧСС	–	частота серцевих скорочень.