

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

О. Г. Кметь, Н. Д. Філінець, І. С. Давиденко, Т.І. Кметь

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

Ключові слова:
цукровий діабет
2 типу,
метаболическі
порушення,
стрептозоточин.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.18, №1
(67). С.59-64.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVIII.1.67.2019.207

E-mail: kmet.olga@
bsmu.edu.ua

Зважаючи на поширеність цукрового діабету у світі, тяжкість його ускладнень, пошук засобів терапії є однією з актуальних медичних та соціальних проблем сучасності.

Мета роботи - відтворити модель цукрового діабету 2 типу в щурів шляхом комбінації високожирової дієти у поєднанні з низькими дозами стрептозоточину та споживанням фруктози.

Матеріали і методи. Цукровий діабет 2 типу моделювали шляхом введення стрептозоточину у дозі 30 мг/кг внутрішньоочеревинно, після 30-добового утримання щурів на високожировій дієті з вільним доступом до розчину фруктози в концентрації 200 г/л. Контрольній групі щурів відповідної статі та віку внутрішньоочеревинно вводили цитратний буфер із попереднім утриманням на стандартному харчуванні з вільним доступом до води.

Результати. Внаслідок експерименту встановлено зміни основних показників вуглеводного та ліпідного обміну, розвиток стану глюкозотолерантності у щурів із введенням стрептозоточину та виявлено морфологічні зміни у тканинах підшлункової залози.

Висновок. Отримані результати дають змогу стверджувати, що стрептозоточин-індукована модель цукрового діабету в комбінації з високожировою дієтою та фруктозою є адекватною та близькою до цукрового діабету 2 типу у людини і може бути використана в дослідженнях на тваринах.

Ключевые слова:
сахарный диабет
2 типа,
метаболические
нарушения,
стрептозоточин.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.18, №1
(67). С.59-64.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

О. Г. Кметь, Н. Д. Филинец, И. С. Давыденко, Т. И. Кметь

Учитывая распространенность сахарного диабета в мире, тяжесть его осложнений, поиск средств терапии является одной из актуальных медицинских и социальных проблем современности.

Цель исследования - воссоздать модель сахарного диабета 2 типа у крыс путем комбинации высокожировой диеты в сочетании с низкими дозами стрептозоточина и потреблением фруктозы.

Материалы и методы. Сахарный диабет 2 типа моделировали путем введения стрептозоточина в дозе 30 мг/кг внутрибрюшинно, после 30-суточного содержания крыс на высокожировой диете со свободным доступом к раствору фруктозы в концентрации 200 г/л. Контрольной группе крыс соответствующего пола и возраста внутрибрюшинно вводили цитратный буфер с предыдущим содержанием на стандартном питании со свободным доступом к воде.

Результаты. Установлено изменения основных показателей углеводного и липидного обмена, развитие состояния глюкозотолерантности у крыс с введением стрептозоточина и выявлены морфологические изменения в тканях поджелудочной железы.

Вывод. Полученные результаты позволяют утверждать, что стрептозоточин-индуцированная модель сахарного диабета в сочетании с высокожировой диетой и фруктозой является адекватной и близкой к сахарному диабету 2 типа у человека и может быть использована в исследованиях на животных.

Key words:
type 2 diabetes
mellitus,
metabolic
disorders,
streptozotocin.

Clinical and
experimental
pathology. Vol.18,
№1 (67). P.59-64.

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №1 (67)

EXPERIMENTAL MODELING OF DIABETES TYPE 2

O.G. Kmet', N.D. Filipets, I.S. Davydenko

The search of means of the diabetes mellitus therapy is one of the urgent medical and social problems nowadays, taking into consideration spreading of this disease in the world and severity of its complications.

Objective - to reproduce diabetes mellitus type 2 in rats by means of a combination of a high-fat diet with low doses of streptozotocin and fructose intake.

Material and methods. Diabetes mellitus type 2 was modeled by administering streptozotocin at a dose of 30 mg / kg intraperitoneally, keeping rats on a high-fat diet

with free access to a solution of fructose at a concentration of 200 g / l. during 30 days. A control group of rats of the corresponding sex and age was injected intraperitoneally with citrate buffer with a previous keeping on a standard diet with free access to water.

Results. *As a result of the experiment, changes of the main indices of carbohydrate and lipid metabolism, the development of glucose tolerance state in rats with streptozotocin administration were determined, and morphological changes in the tissues of the pancreas were revealed.*

Conclusion. *The results obtained allow to assert that the streptozotocin-induced model of diabetes mellitus in combination with a high-fat diet and fructose is adequate and close to type 2 diabetes in a human being and can be used in studies on animals.*

Вступ

На сьогоднішній день цукровий діабет є достатньо вивченою патологією, існує безліч лікарських препаратів і сучасних схем терапії цього захворювання, проте хвороба продовжує прогресувати, особливо в розвинених країнах. Слід зазначити, що діабет є соціально значущим захворюванням, оскільки судинні ускладнення призводять до ранньої інвалідизації пацієнтів і летальності. У зв'язку з цим розробка заходів, зокрема фармакологічної терапії, спрямованих на зниження виникнення ускладнень при діабеті, є актуальним завданням. Попри значні успіхи у розробці препаратів для лікування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу рано говорити про зменшення розповсюдженості важких судинних ускладнень: полінейропатій, мікроангіопатій, нефропатій, ретинопатій та енцефалопатій. Вивчення патогенезу розвитку ускладнень і дослідження в галузі фармакологічної протекції зумовлюють необхідність вибору найбільш адекватної експериментальної моделі, яка б максимально точно відтворювала морфофункціональні та біохімічні зміни, що спостерігаються у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Для дослідження ефективності антидіабетичних препаратів, засобів превентивної терапії чи корекції ускладнень ЦД використовують різні генетичні і негенетичні експериментальні моделі дисфункції бета-клітин підшлункової залози. У багатьох випадках для доклінічних досліджень нових препаратів із антидіабетичною активністю моделюють ЦД з використанням стрептозоточину (Stz), токсичного антибіотика для β -клітин підшлункової залози, який вводять у високих і середніх дозах. Механізм його впливу на клітини пояснюється біохімічною схожістю будови до молекули глюкози, завдяки чому він проникає до клітин Лангенгарса, де здійснюється його зв'язування з переносником глюкози GLUT-2. Останній у переважній більшості лабораторних тварин експресується лише β -клітинами [1]. Токсична дія антибіотика зумовлена його метаболітом - оксидом азоту (NO) та наявністю залишку нітрососечовини. Неферментативне вивільнення NO під впливом Stz призводить до утворення пероксинітриду з подальшою активацією вільнорадикального окиснення ліпідів, білків, ДНК, пригнічення окисного фосфорилування в мітохондріях [2].

Моделі ЦД, в яких використовуються високі дози Stz (55-85 мг/кг), характеризуються розвитком вираженої інсулінопенії внаслідок масивного розрушення інсулінсекреторного апарату підшлункової залози [3]. Такі моделі за своїми характеристиками відповідають ЦД 1

типу: супроводжуються стійкою гіперглікемією, розвитком швидкої декомпенсації захворювання, що не дає змоги проводити тривалі експерименти через високу летальність тварин. Крім того, використання таких моделей унеможливає адекватну оцінку патогенезу ЦД 2 типу, зокрема інсулінорезистентності, ожиріння, дисліпідемії та обмежує можливість інтерпретації результатів в клініці.

Відтворення ЦД 2-го типу можливе за допомогою одноразового введення Stz у дозах від 35 до 65 мг/кг маси тіла тварини з попереднім застосуванням нікотинамідю (за 15 хв) для зниження діабетогенної дії антибіотика [4]. Дослідження останніх десятиліть показують, що утримання тварин на раціоні з високим вмістом жирів призводить до розвитку у них стійкості до інсуліну [5]. Разом з тим відомо, що низькі дози Stz сприяють помірному погіршенню секреції інсуліну, що відображає ЦД 2-го типу. Тому у світі почали активно розробляти моделі інсуліннезалежного діабету, шляхом комбінації високожирової дієти і низьких доз Stz. Це ще раз підтверджує важливість аліментарного фактора для розвитку ЦД 2-го типу, зокрема суттєве посилення панкреатотоксичності Stz дієтою з високим вмістом жирів [6].

Цей спосіб становить інтерес для фармакологічних досліджень, оскільки дозволяє відтворити такі характерні для людини метаболічні особливості ЦД, як інсулінорезистентність та ожиріння. Отже, з огляду на дані про мультифакторність патогенезу, актуальним є питання вибору експериментальних моделей ЦД із урахуванням впливу етіологічного чинника, доз і режиму введення діабетогенних токсикантів для відтворення ступеня інсулінової недостатності. Тому, залежно від завдання, яке ставить перед собою експериментатор, є надто важливим патогенетично обґрунтований вибір моделі. На нашу думку, для моделювання ЦД 2-го типу адекватним є використання комбінації високожирової дієти у поєднанні з низькими дозами стрептозоточину та споживанням фруктози. Введення в раціон розчину фруктози є додатковим навантаженням на вуглеводний обмін, що дезінтегрує нормальний метаболічний процес [7].

Мета роботи

Відтворити модель цукрового діабету 2-го типу у щурів шляхом комбінації високожирової дієти у поєднанні з низькими дозами стрептозоточину та споживанням фруктози.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти виконували на щурах-самцях масою 0,18-0,20 кг, яких утримували в умовах природної зміни режиму освітлення, температури та вологості повітря за стандартами віварію. Дослідження виконувались із дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р.).

ЦД 2-го типу моделювали 30-добовим утриманням щурів на високожировій дієті (збагачення жирами забезпечували додаванням твердого свинячого жиру) з вільним доступом до розчину фруктози (в концентрації 200 г/л), шляхом введення Stz дозі 30 мг/кг внутрішньо-оочеревино (в/оч), на цитратному буфері (рН = 4,5) [7, 8]. Контрольній групі щурів, у тому ж режимі та за тих самих умов експерименту (стандартне харчування з вільним доступом до води) в/оч, вводили цитратний буфер [9].

Відтворення ЦД підтверджували на 7-у добу після навантаження Stz шляхом визначення концентрації глюкози натще у периферичній крові. Напередодні, за 10-12 год до визначення вмісту глюкози у крові тварин позбавляли їжі за вільного доступу до води. Концентрацію глюкози натще визначали за допомогою портативного глюкометра (Accu-ChekActiveNew, Німеччина) шляхом нанесенням поверхневих насічок на кінчику хвоста у стерильних умовах. З експерименту вилучали щурів, у яких на 7-й день вміст глюкози був нижчим від 10 ммоль/л, і діабет не розвинувся. Ефективність моделювання становила 86,7%. Упродовж 2 тижнів після навантаження Stz загинуло 17 тварин.

Через 10 тижнів після введення Stz для підтвердження розвитку стрептозотозин-індукованого ЦД 2-го типу проведено оральний тест толерантності до глюкози (ОТТГ). Глюкозу (3 г/кг маси тіла) вводили за допомогою зонда перорально. Проби крові для аналізу глюкози відбирали до введення глюкози та через 30, 60 та 120 хвилин після навантаження [10]. На 12-му тижні після введення Stz щурів виводили з експерименту. У плазмі крові визначали рівень інсуліну та біохімічні показники (загальні ліпіди, холестерин, холестерин ЛПВЩ). Вміст інсуліну в сироватці крові визначали за допомогою імунолюмінесцентного аналізу на автоматичному іму-

нохемілюмінесцентному аналізаторі (SnibeCo., Ltd, КНР) з використанням тест-набору "Maglumi". Біохімічні показники - фотоколориметрично за загальноприйнятими методиками з використанням діагностичних наборів "Реагент" та НВП "Філісіт-діагностика" (м. Дніпро). Також використовували математичну модель інсулін-глюкозного зв'язку Homeostasis Model Assessment (НОМА) [11]. Індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) розраховували за формулою:

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

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 депаранізації фарбували гематоксиліном і еозинном загальноновизнаним способом. Препарати вивчали у світлооптичному мікроскопі ЛЮМАМ-Р8. Цифрові фотокопії зображення отримували за допомогою мікроскопа та цифрового апарату Olympus С 740UZ.

Тварин виводили з дослідження шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Статистичний аналіз проводили за програмою Statistica 8.0, відмінності вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

Після закінчення експерименту в контрольних щурів вміст глюкози у крові становив $4,87 \pm 0,714$ ммоль/л. Спостереження за ними показало, що шерсть є гладкою, чистою, очі ясні, апетит присутній. Споживання води становить 9-13 мл на добу. У крові щурів із введенням Stz рівень глюкози становив $11,99 \pm 1,562$ ммоль/л, що вище, ніж у групі контролю. Спостереження за цими ж щурами показали, що шерсть є тьмяною, має недоглянутий вигляд, очі мутнуваті. Щури відчували спрагу і споживали від 27 до 33 мл рідини на одну тварину. Апетит звичайний, поведінка млява, рухливість знижена.

У щурів з навантаженням Stz вміст інсуліну в сироватці крові підвищився в 2,2 раза (табл. 1), а інсулін-глюкозний зв'язок (індекс НОМА) зріс у 5,3 раза, що є наслідком низької чутливості периферичних тканин до дії

Таблиця 1

Вміст інсуліну в плазмі крові щурів та індекс інсулінорезистентності НОМА-IR на тлі комбінації високожирової дієти та фруктози з введенням стрептозотозину ($M \pm m, n=7$)

Умова дослідження	Контроль	Stz+високожирова дієта з фруктозою
Інсулін, мкОД/мл	$1,94 \pm 0,073$	$4,17 \pm 0,147^*$
НОМА-IR	$0,42 \pm 0,064$	$2,22 \pm 0,336^*$

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

інсуліну [12]. Формування інсулінорезистентності та інтолерантності до глюкози ОТТГ (рис. 1). Від початку проведення ОТТГ у групі щурів введенням Stz, на відміну від групи контролю, відбулося різке зростання концентрації глюкози крові, що підтверджує наявність зниженої чутливості β -клітин підшлункової залози до глюкози.

Оцінку глікемічної реакції при проведенні тесту толе-

рантності до вуглеводів здійснювали порівнянням площі під кривими. Встановлено, що площа під глікемічною кривою у групі щурів з навантаженням Stz була значно більшою за аналогічну площу контролю. Це підтверджує формування інсулінорезистентності та інтолерантності до глюкози у групі щурів, яким комбінували високожирову дієту з фруктозою та введення Stz.

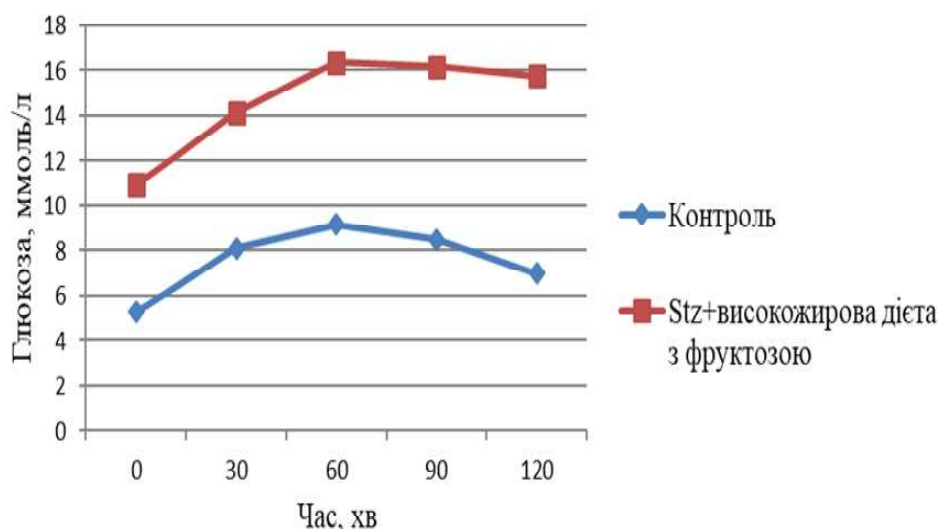


Рисунок 1. Результати проведеного глюкозотолерантного тесту в експериментальних групах

Проведеними біохімічними дослідженнями встановлено, що в сироватці крові щурів з Stz на 37,4 % вищий вміст загальних ліпідів, на 97,1 % - загального холестерину і на 41,1 % нижчий вміст холестерину ЛПВЩ порівняно з контрольною групою щурів (табл. 2). Отримані нами результати не протирічають результатам інших дослідників [13]. Такі зміни показників ліпідного обміну можуть бути наслідком гіперглікемії та інсулінорезистентності периферичних тканин і підтверджують відтворення ЦД 2-го типу.

Внаслідок дослідження гістоструктури підшлункової залози, як основного продуцента інсуліну, встанов-

лено, що в контрольних щурів (рис. 2) підшлункова залоза мала типову будову. Острівці Лангенгарса трапляються майже у кожному полі зору. Середня кількість клітин на зріз одного острівця Лангерганса ($84 \pm 1,8$), без ознак альтерації.

У щурів, яким вводили Stz в комбінації з високожировою дієтою та фруктозою (рис. 3), менша загальна кількість острівців, форма змінена до неправильної. Середня кількість клітин на зріз одного острівця Лангерганса ($9 \pm 1,1$). У підшлунковій залозі спостерігався виражений міжчасточковий набряк, міжчасточковий і пери-

Таблиця 2

Біохімічні показники плазми крові щурів за умов комбінації високожирової дієти та фруктози з введенням стрептозотоцину ($M \pm m, n=7$)

Умова дослідження	Контроль	Stz+високожирова дієта з фруктозою
Загальні ліпіди, г/л	$4,09 \pm 0,104$	$5,62 \pm 0,206^*$
Холестерин загальний, ммоль/л	$2,42 \pm 0,411$	$4,77 \pm 0,274^*$
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	$0,90 \pm 0,047$	$0,53 \pm 0,040^*$

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

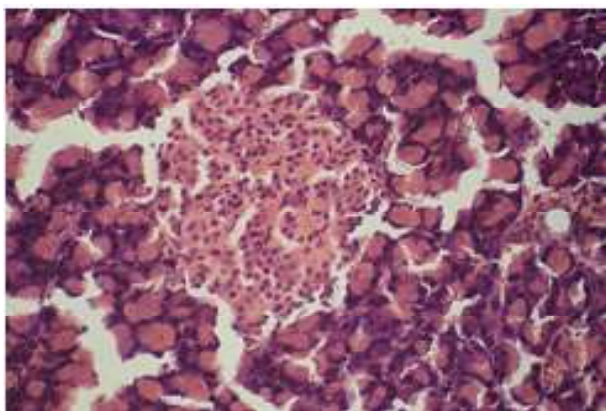


Рисунок 2

васкулярний ліпоматоз. Виявлені ділянки з лімфоїдно-клітинною інфільтрацією та з вогнищевим некрозом паренхіми.

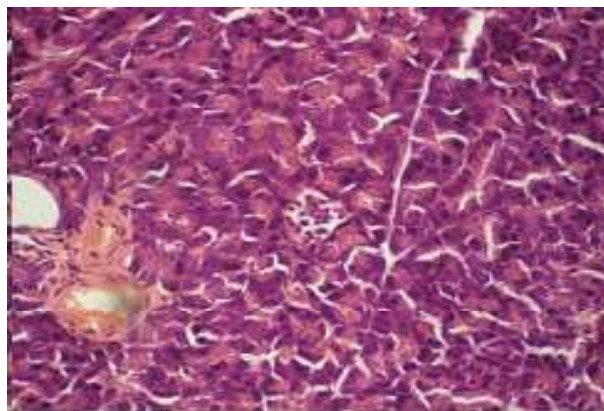


Рисунок 3

Встановлені зміни біохімічних показників крові, морфологічних ознак за умов змодельованого ЦД 2-го типу вказують на суттєві порушення функціонування

різних органів та систем, що узгоджується з особливостями клінічного перебігу ЦД 2-го типу у піддослідних щурів.

Висновок

За допомогою малих доз стрептозотозину в комбінації з високо жировою дієтою та фруктозою відтворено модель цукрового діабету 2-го типу, яка супроводжується зміною основних показників вуглеводного та ліпідного обміну, появою глюкозотолерантності та морфологічними змінами. Отримані результати дають підставу стверджувати, що стрептозотозин-індукована модель цукрового діабету в комбінації з високожировою дієтою та фруктозою є адекватною та близькою до цукрового діабету 2-го типу у людини і може бути використана в дослідженнях на щурах.

Список літератури

1. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res.* 2001;50(6):537-46.
2. Turk J, Corbett JA, Ramanadham S, Bohrer A, McDaniel ML. Biochemical Evidence for Nitric Oxide Formation from Streptozotocin in Isolated Pancreatic Islets. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;97(3):1458-64. doi: 10.1006/bbrc.1993.2641
3. Можейко ЛА. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Часть II. Хирургический, стрептозотозино-вый и дитизоновый диабет. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013;4:5-10.
4. Birgani GA, Ahangarpour A, Khorsandi L, Moghaddam HF. Anti-diabetic effect of betulinic acid on streptozotocin nicotinamide induced diabetic male mouse model. *Braz J Pharm Sci [Internet].* 2018[cited 2019 Feb 27];54(2). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502018000200621#aff1 doi: 10.1590/s2175-97902018000217171
5. Чубірко КІ. Інсулінорезистентність та ожиріння. Україна. Здоров'я нації. 2017;2:125-8.
6. Дубилей ТА, Тушинська ТВ, Мигован СА, Литвиненко ТЛ. Особенности диабетогенного действия стрептозотозина у старых мышей. Проблемы старения и долголетия. 2017;26(1-2):28-33.
7. Махронь НО, Мамчур ВЙ, Жилук ВІ, Левих АЕ. Порівняльний аналіз експериментальних підходів у відтворенні метаболічного синдрому. Вісник проблем біології і медицини. 2015;1:156-62.
8. Jurgonski A, Juskiewicz J, Zdunczyk Z. A high-fat diet differentially affects the gut metabolism and blood lipids of rats depending on the type of dietary fat and carbohydrate. *Nutrients.* 2014;6(2):616-26. doi: 10.3390/nu6020616
9. Bernadine RGA, Gracia FY. The Role of Fructose in Type 2 Diabetes and Other Metabolic Diseases Bernadine. *J Nutr Food Sci [Internet].* 2018[cited 2019 Feb 27];8(1):659. Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/the-role-of-fructose-in-type-2-diabetes-and-other-metabolic-diseases-2155-9600-1000659.pdf> doi: 10.4172/2155-9600.1000659
10. Западнюк ІП, Западнюк ВІ, Захарія ЕА, Западнюк БВ. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд., перераб. и допол. Киев: Вища школа; 1983. 383 с.
11. Полторак ВВ, Горбенко НІ. Експериментальне вивчення нових гіпоглікемічних лікарських засобів. В: Стефанов ОВ, редактор. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Київ: Авіцена; 2001, с. 396-408.
12. Галенова ТІ, Конопельнюк ВВ, Савчук ОМ, Остапченко ЛІ. Відтворення експериментальної стрептозотозин-індукованої моделі цукрового діабету 2 типу у щурів. Фізика живого. 2010; 18(3):50-4.

Відомості про авторів:

Кметь О. Г. - кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології Вищого державного навчального закладу України

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №1 (67)

13. Байрашева ВК, Бабенко АЮ, Дмитриев ЮВ, Байрамов АА, Чеву СГ, Шаталов ИС, и др. Новая модель сахарного диабета 2-го типа и диабетической нефропатии у крыс. Трансляционная медицина. 2016;3(4):44-55. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-4-44-55>

References

1. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res.* 2001;50(6):537-46.
2. Turk J, Corbett JA, Ramanadham S, Bohrer A, McDaniel ML. Biochemical Evidence for Nitric Oxide Formation from Streptozotocin in Isolated Pancreatic Islets. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;97(3):1458-64. doi: 10.1006/bbrc.1993.2641
3. Mozheyko LA. Eksperimental'nye modeli dlya izucheniya sakharnogo diabeta. Chast' II. Khirurgicheskii, streptozototsinovy i ditionovyy diabet [Experimental models for studying diabetes mellitus. Part II. Surgically, streptozotocin and dithizone-induced diabetes]. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2013; 4:5-10. (in Russian).
4. Birgani GA, Ahangarpour A, Khorsandi L, Moghaddam HF. Anti-diabetic effect of betulinic acid on streptozotocin nicotinamide induced diabetic male mouse model. *Braz J Pharm Sci [Internet].* 2018[cited 2019 Feb 27];54(2). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502018000200621#aff1 doi: 10.1590/s2175-97902018000217171
5. Chubirko KI. Insulinorezistentnist' ta ozhyrinnia [Insulin resistance and obesity]. *Ukraina. Zdorov'ia natsii.* 2017;2:125-8. (in Ukrainian).
6. Dubiley TA, Tushynskaia TV, Migovan SA, Lytvynenko TL. Osobennosti diabetogennogo deystviya streptozototsina u starykh myshej [Peculiarities of diabetogenic action of streptozotocin in old mice]. *Problems of aging and longevity.* 2017;26(1-2):28-33. (in Russian).
7. Markhon NA, Mamchur VI, Zhylyuk VI, Lievykh AE. Porivnial'nyi analiz eksperymental'nykh pidkhodiv u vidtvorenni metabolichnoho syndromu [Comparative Analysis of Experimental Approaches in Reproducing of Metabolic Syndrome]. *Bulletin of problems biology and medicine.* 2015;1:156-62. (in Ukrainian).
8. Jurgonski A, Juskiewicz J, Zdunczyk Z. A high-fat diet differentially affects the gut metabolism and blood lipids of rats depending on the type of dietary fat and carbohydrate. *Nutrients.* 2014;6(2):616-26. doi: 10.3390/nu6020616
9. Bernadine RGA, Gracia FY. The Role of Fructose in Type 2 Diabetes and Other Metabolic Diseases Bernadine. *J Nutr Food Sci [Internet].* 2018[cited 2019 Feb 27];8(1):659. Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/the-role-of-fructose-in-type-2-diabetes-and-other-metabolic-diseases-2155-9600-1000659.pdf> doi: 10.4172/2155-9600.1000659
10. Zapadnyuk IP, Zapadnyuk VI, Zakhariya EA, Zapadnyuk BV. Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, sodержanie, ispol'zovanie v eksperimente [Laboratory animals. Dilution, maintenance, use in the experiment]. 3-e izd., pererab. i dopol. Kiev: Vyscha shkola; 1983. 383 p. (in Russian).
11. Poltorak VV, Horbenko NI. Eksperymental'ne vyvchennia novykh hipohlikemichnykh likars'kykh zasobiv [Experimental study of new hypoglycemic drugs]. V: Stefanov OV, redaktor. Doklinichni doslidzhennia likars'kykh zasobiv. Kiev: Avitsena; 2001, p. 396-408. (in Ukrainian).
12. Galenova TI, Konopelnuk VV, Savchuk OM, Ostapchenko LI. Vidtvorennya eksperymental'noi streptozototsyn-indukovanoi modeli tsukrovoho diabeta 2 typu u schuriv [Reproduction of the streptozotocin-induced experimental model of type 2 diabetes mellitus in rats]. *Physics of the living.* 2010;18(3):50-4. (in Ukrainian).
13. Bayrasheva VK, Babenko AYU, Dmitriev YuV, Bairamov AA, Chefu SG, Shatalov IS, и др. Novaya model' sakharnogo diabeta 2-go tipa i diabeticheskoy nefropatii u krysa [A novel model of type 2 diabetes and diabetic nephropathy in rats]. *Translational medicine.* 2016;3(4):44-55. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-4-44-55> (in Russian).

"Буковинський державний медичний університет"

Філіпець Н. Д. - доктор медичних наук, професор кафедри фармакології Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет"

Давиденко І. С. - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет"

Кметь Т. І. - доктор медичних наук, професор кафедри гігієни та екології Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет"

Сведения об авторах:

Кметь О. Г. - кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

Филипець Н. Д. - доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

Давыденко И. С. - доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

Кметь Т. И. - доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены и экологии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

Information about authors:

Kmet O. G. - candidate of medical science, associate professor of pharmacology department of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University"

Filipets N. D. - doctor of medical science, professor of pharmacology department of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University"

Davydenko I. S. - doctor of medical science, professor, head of the department of pathology of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University"

Kmet T. I. - doctor of medical science, professor of hygiene and ecology department of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University"

Стаття надійшла до редакції 5.01.2019

Рецензент – проф. С.С.Ткачук

© О. Г. Кметь, Н. Д. Філіпець, І. С. Давиденко, Т. І. Кметь, 2019
