

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE
"BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY"

Індексований у міжнародних наукометричних базах:

Academy (Google Scholar)
Ukrainian Research&Academy Network
(URAN)
Academic Resource Index Research Bib

Index Copernicus International
Scientific Indexing Services
Включений до Ulrichsweb™ Global Serials
Directory

KLINICHNA TA
EKSPERIMENTAL'NA
PATOLOGIYA

CLINICAL & EXPERIMENTAL
PATHOLOGY

На всі статті, опубліковані в журналі «Клінічна та експериментальна патологія»,
встановлюються цифрові ідентифікатори DOI

Т. XIX, №2 (72), 2020

**Щоквартальний український
науково-медичний журнал.
Заснований у квітні 2002 року**

**Свідоцтво про державну реєстрацію
Серія КВ №6032 від 05.04.2002 р.**

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Головний редактор

С. С. Ткачук

Відповідальний секретар:

О. С. Хухліна

Секретар

Г. М. Лапа

Наукові редактори випуску:

д. мед. н., проф. Ю.Г. Масікевич
д. мед. н., проф. І.Ю. Полянський
д. мед. н., проф. О.В. Цигикало

Редакційна колегія:

Булик Р.Є.
Власик Л.І
Дейнека С.Є.
Денисенко О.І.
Іващук О.І.
Ілащук Т.О.
Колоскова О.К.
Коновчук В.М.
Масікевич Ю.Г.
Пашковський В.М.
Полянський І.Ю.
Сорокман Т.В.
Федів О.І.
Цигикало О.В.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ
Тел./факс: (0372) 553754. E-mail: tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua; lapagalina46@gmail.com

Офіційний web-сайт журналу: <http://cep.bsmu.edu.ua>

Електронні копії опублікованих статей передаються до **Національної бібліотеки
ім. В.І. Вернадського** для вільного доступу в режимі on-line

Реферати статей публікуються в "Українському реферативному журналі", серія "Медицина"

Редакційна рада:

проф. А.В. Абрамов (Запоріжжя, Україна); проф. Е.М. Алієва (Баку, Азербайджан); проф. В.В. Братусь (Київ, Україна); проф. І.М. Катеренюк (Кишинів, Республіка Молдова); проф. Ю.М. Колесник (Запоріжжя, Україна); акад. АН ВШ України, проф. С.С. Костишин (Чернівці, Україна); чл.-кор. АМН України, проф. В.А. Міхньов (Київ, Україна); чл.-кор. НАМН України, проф. М.Г. Проданчук (Київ, Україна); акад. АМН, чл.-кор. НАН України, проф. О.Г. Резніков (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. В.Ф. Сагач (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. Р.С. Стойка (Львів, Україна); акад. НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. М.Д. Тронько (Київ, Україна); проф. М.Р. Хара (Тернопіль, Україна); проф. В.В. Чоп'як (Львів, Україна); проф. В.О. Шидловський (Тернопіль, Україна); проф. В.О. Шумаков (Київ, Україна).

**Наказом Міністерства освіти і науки України від 11.07.2019 р., № 975
журнал "Клінічна та експериментальна патологія" включено до переліку
наукових фахових видань України, категорія Б**

*Рекомендовано до друку та поширення через Інтернет рішенням Вченої ради вищого
державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний
університет (протокол № 7 від 04.06.2020 р.)*

Матеріали друкуються українською,
російською та англійською мовами

Рукописи рецензуються. Редколегія залишає
за собою право редагування

Передрук можливий за письмової згоди
редколегії

Комп'ютерний набір і верстка –
В.Г. Майданюка
Наукове редагування – редакції

Редагування англійського тексту –
Г.М. Лапи

Коректор – І.В. Зінченко

Група технічно-інформаційного
забезпечення:
І.Б. Горбатюк
Л.І. Сидорчук
В.Д. Сорохан

ISSN 1727-4338

DOI 10.24061/1727-4338. XIX.2.72.2020

© "Клінічна та експериментальна
патологія" (Клін. та експерим. патол.),
2020

© "Клиническая и экспериментальная
патология" (Клин. и эксперим. патол.),
2020

© **Clinical and experimental pathology**
(Clin. and experim. pathol.), 2020
Founded in 2002
Publishing four issues a year

ГІПОГЛІКЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ НАНОХРОМУ ЦИТРАТУ

К.В. Садогурська, Р.Б. Косу́ба

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

Ключові слова:*нанохрому цитрат, гіпоглікемічна дія, залежність від дози, шляхів та режимів введення, нормоглікемічні щури.*

Клінічна та експериментальна патологія 2020. Т.19, №2(72). С.32-38.

DOI:10.24061/1727-4338. XIX.2.72.2020.5

E-mail: sadogurska.katya@ukr.net

Дослідження присвячене з'ясуванню впливу нанохрому цитрату (НХЦ) на рівень глюкози в крові тварин у широкому діапазоні доз за різних режимів (одно-, багаторазове) та шляхів введення.

Мета роботи – дослідити вплив нанохрому цитрату на рівень глюкози в крові нормоглікемічних тварин за різних шляхів та режимів введення.

Матеріали і методи. Робота виконана на 84 статевозрілих щурах-самцях масою 160-180 г. На етапі скринінгових досліджень визначали концентрацію глюкози в крові інтактних (нормоглікемічних) щурів після одноразового внутрішньочеревного (в/чер.) введення НХЦ у широкому діапазоні доз (0,22; 0,11; 0,04; 0,02; 0,01 мг/г), що різняться в понад 20 разів, і відповідно становили 5; 2,5; 1; 0,5; 0,25% від DL50. Забір проб крові для аналізу здійснювали через 2 год після введення НХЦ. В інших серіях гіпоглікемічну активність НХЦ досліджували після тривалого (14 діб) в/чер. та внутрішньошлункового (в/ш) введення. Рівень глюкози в крові з хвостової вени визначали за допомогою глюкометра (Accu-Chek Active New, Німеччина).

Результати. Встановлено, що після одноразового в/чер. 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 не вірогідний, а при введенні внутрішньо ще в меншій дозі – 0,01 мг/кг (0,25% від DL50) концентрація глюкози в крові знизилася на 17,6% ($p < 0,05$) порівняно з контрольними тваринами. Отже, із широкого діапазону досліджуваних доз найвиразніший гіпоглікемічний ефект НХЦ виявився при введенні дози 0,01 мг/кг, яку можна вважати умовно-ефективною.

На тлі повторних (14 діб) уведень НХЦ у дозах 0,01 та 0,02 мг/кг рівень глюкози в крові зменшився відповідно на 47,3% та 44,6% порівняно з контрольними тваринами. При збільшенні дози НХЦ (0,04; 0,11; 0,22 мг/кг) концентрація глюкози в крові зменшувалася менш виразно – відповідно на 39,1%; 38,85%; та 36,7%, тобто із збільшенням курсової дози гіпоглікемічна активність НХЦ, як і за одноразового введення, зменшується.

Порівняння цукрознижувального ефекту НХЦ у інтактних тварин за умов одноразового та тривалого (14 діб) в/чер. введення в однакових дозах засвідчило, що гіпоглікемічний ефект НХЦ виразніший за повторних уведень (у середньому в 1,5 раза, $p < 0,01$). 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.

При в/ш тривалому (14 діб) введенні цукрознижувальний ефект НХЦ, як і після в/чер., зберігається і зростає зі збільшенням тривалості введення. Отримані результати гіпоглікемічної активності НХЦ при тривалому введенні різними шляхами (в/ш, в/чер.) з одного боку, свідчать про відсутність толерантності за повторних уведень НХЦ, а з іншого – спостерігається посилення гіпоглікемічної активності зі зменшенням дози.

Висновки. 1. Нанохрому цитрат проявляє гіпоглікемічну дію за парентерального (в/чер.) та ентерального (в/ш) введення і залежить від дози та режимів застосування. За одноразового введення титрованих доз найвиразніший гіпоглікемічний ефект нанохрому цитрату спостерігається в дозі 0,01 мг/кг (0,25% від DL50) як умовно-ефективній. 2. За тривалого (14 діб) в/чер. та в/ш шляхів введення гіпоглікемічна активність нанохрому цитрату зберігається і зростає. Між гіпоглікемічним ефектом нанохрому цитрату і введеною дозою спостерігається обернено пропорційна залежність.

Ключевые слова:*нанохрому цитрат, гипогликемическое действие, зависимость от дозы, путей и режимов введения, нормогликемические*

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НАНОХРОМА ЦИТРАТА

Е.В. Садогурська, Р.Б. Косу́ба

Исследование посвящено выяснению влияния нанохрому цитрата (НХЦ) на уровень глюкозы в крови животных в широком диапазоне доз при различных режимах (одно-, многократное) и путях введения.

Цель работы - исследовать влияние нанохрому цитрата на уровень глюкозы в

крови нормогликемических животных при различных путях и режимах введения.

Материал и методы. Работа выполнена на 84 половозрелых крысах-самцах массой 160-180 г. На этапе скрининговых исследований определяли концентрацию глюкозы в крови интактных (нормогликемических) крыс после однократного внутрибрюшинного (в/брюш.) введения НХЦ в широком диапазоне доз (0,22; 0,11; 0,04; 0,02; 0,01 мг/кг), различающихся более чем 20 раз, и соответственно составившие 5, 2,5; 1, 0,5; 0,25% от DL50. Забор проб крови для анализа осуществляли через 2 ч после введения НХЦ. В других сериях гипогликемическую активность НХЦ исследовали после длительного (14 суток) в/брюш. и в/ж введения. Уровень глюкозы в крови определяли с помощью глюкометра (Accu-Chek Active New, Германия).

Результаты. Установлено, что после однократного в/брюш. введения НХЦ в дозах 0,22; 0,11 мг/кг (5; 2,5% от DL50) гипогликемический эффект не наблюдался, в меньших дозах - 0,04; 0,02 мг/кг (1%, 0,5% от DL50) - был не достоверен, а при введении НХЦ еще в меньшей дозе - 0,01 мг/кг (0,25% от DL50) концентрация глюкозы в крови снизилась на 17,6% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными животными. Таким образом, среди широкого диапазона исследуемых доз выраженный гипогликемический эффект НХЦ наблюдался при введении в дозе 0,01 мг/кг, которую можно считать условно-эффективной.

На фоне повторных (14 суток) введения НХЦ в дозах 0,01 и 0,02 мг/кг уровень глюкозы в крови уменьшился соответственно на 47,3% и 44,6% по сравнению с контрольными животными. При увеличении дозы НХЦ (0,04; 0,11; 0,22 мг/кг) концентрация глюкозы в крови уменьшилась, менее отчетливо - соответственно на 39,1%; 38,85%; и 36,7%, то есть с увеличением курсовой дозы гипогликемическая активность НХЦ, как и при однократном введении, уменьшается.

Сравнение сахароснижающего эффекта НХЦ у интактных животных в условиях однократного и длительного (14 суток) в/брюш. ввода в одинаковых дозах показало, что гипогликемический эффект НХЦ выразительнее при повторных введениях (в среднем в 1,5 раза, $p < 0,01$). Как и после однократного введения, сохраняется обратная зависимость между сахароснижающим эффектом и введенной дозой: в меньших дозах (0,01 мг/кг) гипогликемический эффект НХЦ выразительнее, чем в больших.

При в/ж длительном (14 дней) введении сахароснижающий эффект НХЦ, как и после в/брюш., сохраняется и возрастает с увеличением продолжительности введения. Полученные результаты гипогликемической активности НХЦ при длительном введении различными путями (в/ж, в/брюш.) с одной стороны, свидетельствуют об отсутствии толерантности при повторных введениях НХЦ, а с другой - наблюдается усиление гипогликемической активности с уменьшением дозы.

Выводы. 1. Нанохром цитрат проявляет гипогликемическое действие при парентеральном (в/брюш.) и энтеральном (в/ж) введениях, которое зависит от дозы и режимов применения. При однократном введении титруемых доз выразительный гипогликемический эффект нанохрома цитрата наблюдается в дозе 0,01 мг/кг (0,25% от DL50) как условно-эффективной. 2. При длительном (14 дней) в/брюш. и в/ж путях введения гипогликемическая активность нанохрома цитрата сохраняется и возрастает. Между гипогликемическим эффектом нанохрома цитрата и введенной дозой наблюдается обратная зависимость.

крысы.

Клиническая и экспериментальная патология Т.19, №2 (72). С.32-38.

HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF NANOCHROMIUM CITRATE

K.V. Sadohurska, R.B. Kosuba

Abstract. The study deals with clarification of nanochromium citrate (NCC) effect on glucose level in the blood of animals in a wide range of doses under various regimens (single, repeated) and ways of administration.

Objective: to investigate nanochromium citrate effect on glucose level in the blood of normoglycemic animals under various conditions and regimens of administration.

Material and methods. The study was conducted on 84 mature male rats with the body weight of 160-180 g. During screening examination glucose concentration in the blood of intact (normoglycemic) rats was determined after NCC single administration through the peritoneum in a wide range of doses (0,22; 0,11; 0,04; 0,02; 0,01 mg/kg), different more than 20 times and were 5; 2,5; 1; 0,5; 0,25% from DL50 respectively. Blood was taken for analysis 2 hours after NCC administration. In other series hypoglycemic activity

Key words:

nanochromium citrate, hypoglycemic activity, dependence on the dose, ways and regimens of administration, normoglycemic rats.

Clinical and experimental pathology. Vol.19, №2 (72). P.32-38.

of NCC was examined after a long (14 days) administration into the peritoneum and intracutaneously. Glucose level in the blood taken from the caudal vein was determined by means of glucometer (Accu-Chek Active New, Germany).

Results. After a single NCC administration into the peritoneum in the doses 0,22; 0,11 mg/kg (5; 2,5% from DL50) hypoglycemic effect was not observed, with smaller doses – 0,04; 0,02 mg/kg (1%; 0,5% from DL50) it was unreliable, and with NCC in the still smaller dose – 0,01 mg/kg (0,25% from DL50) glucose concentration in the blood decreased 17.6% ($p < 0,05$) in comparison with the control animals. Thus, from a wide range of the examined doses the most pronounced hypoglycemic effect of NCC was found to occur in the dose of 0,01 mg/kg, which can be considered as conditionally effective.

Against a background of repeated (14 days) administrations of NCC in the doses of 0,01 and 0,02 mg/kg glucose level in the blood 47,3% and 44,6% decreased respectively in comparison with the control animals. The bigger the dose of NCC (0,04; 0,11; 0,22 mg/kg) was, the smaller glucose concentration became, less pronounced – 39,1%, 39,1%; 38,85%; and 36,7%. That is, together with a course dose increase hypoglycemic activity of NCC decreases similar to that of a single administration.

Comparison of sugar reducing effect of NCC in intact animals under conditions of a single and long (14 days) administration into the peritoneum in similar doses indicated that hypoglycemic effect of NCC was more pronounced during repeated administrations (on an average 1,5 times, $p < 0,01$). Similar to a single administration an inversely proportional dependence is seen between a sugar reducing effect and the dose given: with smaller doses (0,01 mg/kg) hypoglycemic effect of NCC was more pronounced than with bigger ones and vice-versa.

After a long (14 days) administration into the stomach sugar reducing effect of NCC remains and increases analogically to administration into the peritoneum with longer introduction. On the one hand, the obtained results of hypoglycemic activity of NCC with a long administration in different ways (intracutaneously, intraperitoneally) are indicative of the lack of tolerance with repeated NCC administration. On the other hand, hypoglycemic activity is intensified with a reduced dose.

Conclusions. 1. NCC demonstrates hypoglycemic action during parenteral (into the peritoneum) and enteral (intracutaneous) administrations and depends on the dose and regimens of use. The most pronounced hypoglycemic effect of NCC is found after a single administration in the dose of 0,01 mg/kg (0,25% from DL50) as conditionally effective.

2. During a long (14 days) administration into the peritoneum and intracutaneously hypoglycemic activity of NCC remains and increases. An inversely proportional dependence is observed between hypoglycemic effect of NCC and the dose given.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) як високопоширене з тяжким перебігом та ускладненнями захворювання, є однією із найактуальніших проблем у світі. Прогнозують, що до 2040 року чисельність хворих на ЦД зросте до понад 640 млн осіб, серед них близько 90% матимуть ЦД 2-го типу [1]. В Україні показники захворюваності на цю недугу щорічно зростають на 5-7% і сягають більше 2 млн осіб [2, 3]. Незважаючи на впровадження у медичну практику нових технологій діагностики та лікування, ЦД залишається важливою медичною та соціальною проблемою у світі.

Вагомими причинами поширення ЦД є урбанізація, збільшення відсотка людей з ожирінням, виникнення стресів, старіння населення, малорухливий спосіб життя, нерациональне харчування. Не виключаючи генетичний фактор, до розвитку ЦД може призвести також неконтрольоване застосування глюкокортикоїдів, пероральних контрацептивів, деяких сечогінних засобів тощо [4]. Важливу роль у патогенезі ЦД відіграє нестача есенційних мікроелементів (хром, цинк, марганець, ванадій та ін.), які беруть безпосередню участь у регуляції вуглеводного обміну [5]. Хром, надходячи в організм ззовні, регулює продукцію та метаболізм

інсуліну, забезпечує функціонування підшлункової залози у складі низькомолекулярного органічного комплексу – фактора толерантності до глюкози (glucose tolerance factor, GTF), що посилює дію інсуліну [6]. Встановлено тісний зв'язок між дефіцитом хрому в організмі людини та виникненням ЦД. При ЦД виявлено знижений рівень хрому на 33-37% (кров, волосся, тканини) порівняно зі здоровими людьми [7]. Дефіцит хрому підвищує інсулінорезистентність як одного з основних механізмів розвитку ЦД 2-го типу, додаткове споживання цього елемента знижує рівень глюкози в крові (HbA1c) та інсулінорезистентність.

Поширений на сьогодні ЦД 2-го типу – захворювання, головну роль у патогенезі якого відіграє інсулінорезистентність (85%) та дисфункція β -клітин підшлункової залози [8]. При цьому виникає компенсаторна гіперінсулінемія та гіперглікемія, що призводить до збільшення надходження глюкози в клітини, зниження чутливості та блокади інсулінових рецепторів.

Обрис XXI століття визначає рівень розвитку нанотехнологій та впровадження їх у практичну діяльність людини. В останні десятиріччя на базі комплексу фундаментальних та прикладних досліджень створено значну кількість

наноматеріалів, що вже використовуються більш ніж у 400 продуктах, пов'язаних з електронікою, ліками, косметикою, пакувальними матеріалами, деталями автомобілів, одягом та ін. Сучасна наука поповнилася новими досягненнями в галузі нанобіології, наномедицини, нанофармакології. Наночастинки та наноструктуровані матеріали вже використовують як нові лікарські засоби, біосенсори та прилади для візуалізації та діагностики [9, 10].

Зважаючи на біологічну цінність хрому, перспективними структурами для застосування в наномедицині можуть бути і наночастинки хрому. Однак у науковій літературі є лише поодинокі дані щодо їх біологічної активності [11, 12]. В Україні в НДІ нанобіотехнології та ресурсозбереження (м. Київ) отримано наносполуку хрому – нанохрому цитрат (НХЦ) [13].

Оскільки дефіцит хрому як мікроелемента відіграє важливу роль у патогенезі ЦД, науковий інтерес представляє дослідження впливу нової наносполуки хрому на вуглеводний обмін, зокрема, на рівень глюкози в крові.

Мета роботи

Дослідити вплив нанохрому цитрату на рівень глюкози в крові нормоглікемічних тварин за різних шляхів та режимів введення.

Матеріал і методи дослідження

Робота виконана на 84 статевозрілих щурах-самцях масою 160-180 г. На етапі скринінгових досліджень гіпоглікемічної активності НХЦ визначали концентрацію глюкози в крові інтактних (нормоглікемічних) щурів після одноразового (в/чер.) введення НХЦ у широкому діапазоні доз [14], що

різняються в понад 20 разів (0,22; 0,11; 0,04; 0,02; 0,01 мг/кг), і відповідно становили 5; 2,5; 1; 0,5; 0,25% від DL50. У наступних серіях гіпоглікемічну активність досліджували після тривалого (14 діб) в/чер. та в/ш уведеннях НХЦ. Рівень глюкози в крові, зібраній із хвостової вени, визначали за допомогою глюкометра (Accu-Chek Active New, Німеччина). Напередодні за 10-12 год тварин позбавляли їжі при вільному доступі до води. Проби крові для аналізу брали у щурів через 2 год після введення НХЦ. Утримання тварин та всі маніпуляції проводились згідно з національними «Загальними етичними принципами проведення експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), що узгоджується з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програм «Excel-7,0» та параметричних методів статистики з визначенням t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що після одноразового в/чер. уведення НХЦ у дозах 0,22; 0,11 мг/кг (5; 2,5% від DL50) [15] гіпоглікемічного ефекту не виявлено, при введенні менших доз – 0,04; 0,02 мг/кг (1%; 0,5% від DL50) рівень цукру в крові знизився на 8% – 10%, однак різниця виявилася не суттєвою. При введенні НХЦ ще в меншій дозі – 0,01 мг/кг (0,25% від DL50) концентрація глюкози в крові знизилася на 17,6% ($p < 0,05$) порівняно з контрольними тваринами (рис.1).

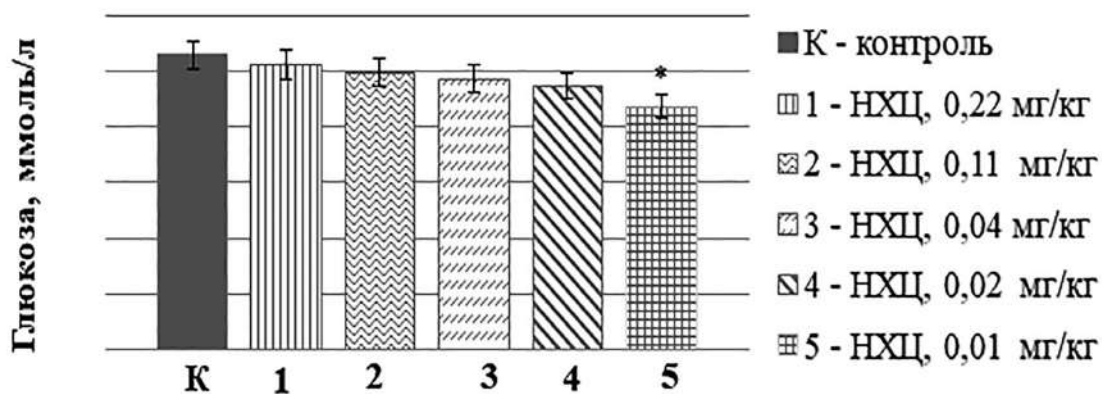


Рис. 1. Вплив одноразового в/чер. введення НХЦ на рівень глюкози (ммоль/л) у крові щурів, $n=6$. * – різниця вірогідна порівняно з контролем ($p < 0,05$); n – кількість тварин у групі

Отже, із широкого діапазону досліджуваних доз найвиразніший гіпоглікемічний ефект НХЦ виявився при введенні 0,01 мг/кг, яку можна вважати як умовно-ефективну. Зі збільшенням уведеної дози гіпоглікемічна активність сполуки зменшується.

У наступних серіях гіпоглікемічний ефект НХЦ досліджували після тривалого (14 діб) в/чер. введення сполуки в тих же дозах, що і за одноразового введення.

За 14 діб щоденного уведення НХЦ у досліджуваних дозах сумарна (курсва) кількість уведеної сполуки відповідно склала 3,08; 1,54; 0,56; 0,28; 0,14 мг/кг, що нижче від DL50 відповідно в 1,5; 3; 8; 16 та 32 рази, видимих ознак токсичного впливу на організм тварин навіть при введенні найвищої курсової дози НХЦ (3,08 мг/кг) не спостерігалось. На тлі повторних уведеннь НХЦ у дозах 0,01 та 0,02 мг/кг рівень глюкози

в крові зменшився відповідно на 47,3% та 44,6% порівняно з контрольними тваринами (рис. 2), яким упродовж 14 діб в/чер. вводили воду для ін'єкцій в еквівалентному дослідним об'ємі. При збільшенні дози НХЦ (0,04; 0,11; 0,22 мг/кг) концентрація

глюкози в крові зменшувалась, однак, менш виразно - відповідно на 39,1%; 38,85%; та 36,7%, тобто із збільшенням курсової дози гіпоглікемічна активність НХЦ, як і за одноразового уведення, зменшується.

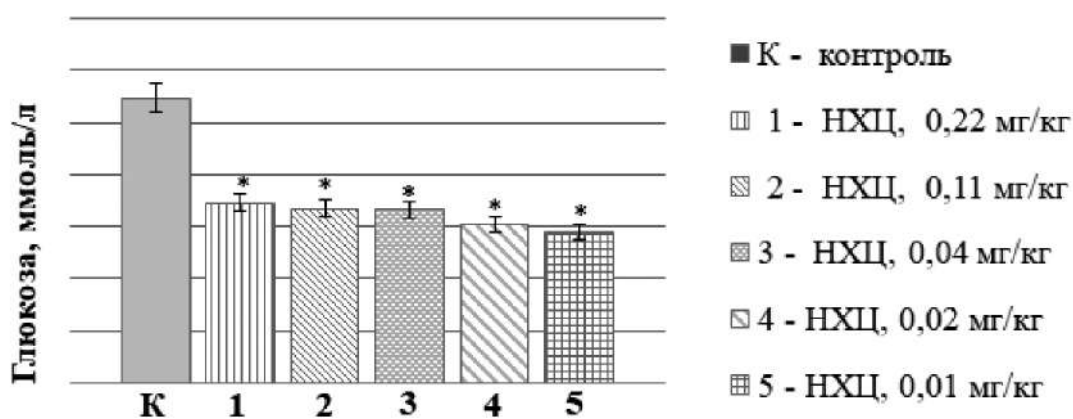


Рис. 2. Вміст глюкози в крові щурів на тлі 14-денного в/очер. введення нанохрому цитрату (ммоль/л), n=6. * – різниця вірогідна порівняно з контролем (p<0,05); n – кількість тварин у групі

Підсумовуючи виявлений ефект НХЦ за умов одно- та багаторазового введення, слід зазначити, що гіпоглікемічна дія сполуки спостерігається не лише

після одноразового, а й при багаторазових уведеннях у менших дозах (табл.).

Таблиця

Порівняльний гіпоглікемічний ефект нанохрому цитрату залежно від уведеної дози та тривалості в/очер. введення щурам (M ± m)

Умови досліджу	Одноразово, n=6	Багаторазово (14 діб), n=6
	Рівень глюкози в крові, ммоль/л	
Контроль	5,30±0,26	5,47±0,21
НХЦ 0,01 мг/кг	4,37±0,19 p<0,05	2,88±0,09 p<0,05, p ₁ <0,01
НХЦ 0,02 мг/кг	4,75±0,21	3,03±0,15 p<0,05, p ₁ <0,01
НХЦ 0,04 мг/кг	4,87±0,17	3,33±0,09 p<0,05, p ₁ <0,01
НХЦ 0,11 мг/кг	4,98±0,16	3,35±0,06 p<0,05, p ₁ <0,01
НХЦ 0,22 мг/кг	5,12±0,17	3,46±0,08 p<0,01, p ₁ <0,01

Примітки: p – ступінь вірогідності різниці показників порівняно з контролем; p₁ – ступінь вірогідності показників між одно- та багаторазовим уведенням НХЦ; n – кількість тварин у кожній групі.

Крім того, цукрознижувальний ефект НХЦ за тривалого введення незалежно від сумарної курсової дози в 1,5 раза вищий, ніж за одноразового введення. Між цукрознижувальним ефектом і введеною дозою НХЦ існує обернена залежність: у менших дозах гіпоглікемічний ефект виразніший ніж у більших.

У наступних серіях досліджено вплив НХЦ на рівень глюкози в крові за тривалого його введення в шлунок. Як виявилось, гіпоглікемічний ефект

НХЦ у дозі 0,01 мг/кг, яка найбільш ефективна при одноразовому в/чер. введенні, при в/ш тривалому введенні зберігається і зростає зі збільшенням тривалості введення (рис. 3). Так, після семи діб введення рівень глюкози в крові знизився на 12,6%, а на 14-ту добу введення – на 44,2% (3,05±0,25 ммоль/л проти 5,47±0,21 ммоль/л у контролі), тобто, концентрація глюкози в крові тварин виявилася в 1,8 раза меншою, ніж у контрольних тварин, яким

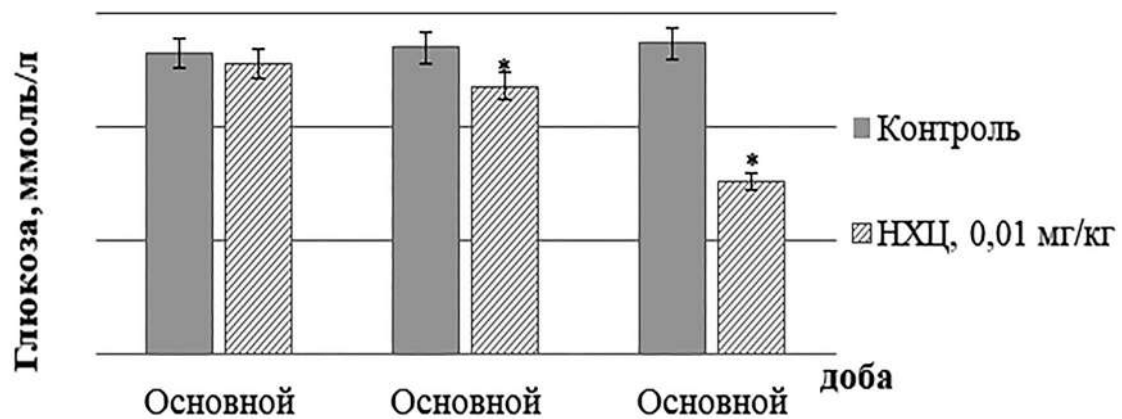


Рис. 3. Динаміка глікемії у щурів при тривалому (14 діб) в/ш введенні нанохрому цитрату, $n=6$. * – різниця вірогідна порівняно з контролем ($p<0,05$); n – кількість тварин у групі

у шлунок в аналогічному об'ємі вводили воду для ін'єкцій.

Отже, гіпоглікемічний ефект НХЦ у дозі 0,01 мг/г при в/ш тривалому введенні зберігається і посилюється, як і за умов в/чер. введення.

Висновки

1. Нанохрому цитрат проявляє гіпоглікемічну дію за парентерального та ентерального введення і залежить від дози та режимів застосування. За одноразового введення титрованих доз найвиразніший гіпоглікемічний ефект нанохрому цитрату спостерігається в дозі 0,01 мг/кг (0,25% від DL50) як умовно-ефективний. 2. За тривалого (14 діб) в/очер. та в/ш шляхів уведення гіпоглікемічна активність нанохрому цитрату зберігається і зростає. Між гіпоглікемічним ефектом нанохрому цитрату і введеною дозою спостерігається обернена залежність.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому доцільно дослідити можливі механізми гіпоглікемічної активності НХЦ.

Список літератури

- Ogurtsova K, Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global Estimates for the Prevalence of Diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
- Ткаченко ВІ. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет серед населення світу та України за 2003-2013 рр. *Ліки України.* 2014;4:55-9.
- Цитовський МН. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина.* 2017;1:168-77.
- Hackett RA, Steptoe A. Type 2 Diabetes Mellitus and Psychological Stress - A Modifiable Risk Factor. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(9):547-60. doi: [10.1038/nrendo.2017.64](https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.64)
- Руснак ІТ. Роль деяких мікроелементів у розвитку ендокринних порушень. Можливості скринінгу та ранньої діагностики. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2015;6:78-80. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.6.70.2015.72643>
- Jeejeebhoy KN. Chromium and parenteral nutrition. *J Trace Elem Exp Med.* 1999;12(2):85-9. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-670X\(1999\)12:2<85::AID-JTRA5>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-670X(1999)12:2<85::AID-JTRA5>3.0.CO;2-Z)
- Lewicki S, Zdanowski R, Krzyżowska M, Lewicka A, Dębski B, Niemcewicz M, et al. The role of Chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. *Ann Agric Environ Med.* 2014;21(2):331-5. doi: [10.5604/1232-1966.1108599](https://doi.org/10.5604/1232-1966.1108599)
- Паньків ВІ. Сучасні підходи до медикаментозної профілактики цукрового діабету 2-го типу. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2015;2:58-64. doi: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.2\(50\).2015.74975](https://doi.org/10.24026/1818-1384.2(50).2015.74975)
- Чекман ІС. *Нанонаука: медико-біологічні основи.* Київ: Медкнига; 2017. 220 с.
- Malekzad H, Zangabad PS, Mirshekari H, Karimi M, Hamblin MR. Noble metal nanoparticles in biosensors: recent studies and applications. *Nanotechnol Rev.* 2017;6(3):301-29. doi: [10.1515/ntrev-2016-0014](https://doi.org/10.1515/ntrev-2016-0014)
- Іскра РЯ, Слівінська ОМ. Вплив цитрату хрому на вуглеводний обмін у крові щурів за стрептозотозин індукованого діабету. *Медична та клінічна хімія.* 2014;16(3):16-9.
- Chandra S, Kumar A. Spectral, thermal and morphological studies of chromium nanoparticles. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2013;102:250-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.10.003>
- Косінов МВ, Каплуненко ВГ, винахідники; Косінов МВ, Каплуненко ВГ, патентовласники. Спосіб отримання аквахелатів нанометалів «Ерозійно-вибухова нанотехнологія отримання аквахелатів нанометалів». Патент України № 29856. 2008 Січ 25.
- Полторак ВВ, Горбенко НІ. Експериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів. В: Стефанов ОВ, редактор. *Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації.* Київ: Авіцена; 2001, с. 396-408.
- Садогурська КВ. Вивчення гострої токсичності нанохрому цитрату при різних шляхах введення. *Фармацевтичний часопис.* 2015;4:56-9. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2015.4.5558>

References

- Ogurtsova K, Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global Estimates for the Prevalence of Diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
- Tkachenko V. Analiz poshyrenosti ta zakhvoriuvanosti na tsukrovoyi diabet sered naseleennia svitu ta Ukrainy za 2003-2013 rr. [Analysis of the Prevalence and Incidence of Diabetes Mellitus Among the Population of the World and Ukraine, 2003-2013]. *Liky Ukrainy.* 2014;4:55-9. (in Ukrainian).
- Tsytoivskiy MN. Statystychniy, klinichnyi ta morfolohichnyi aspekty vplyvu tsukrovoho diabētu na stan sertsevo-sudynnoi systemy [Statistical, clinical and morphological aspects of impact of diabetes on the cardiovascular system]. *Scientific bulletin of Uzhhorod university. Series Medicine.* 2017;1:168-77. (in Ukrainian).
- Hackett RA, Steptoe A. Type 2 Diabetes Mellitus and Psychological Stress - A Modifiable Risk Factor. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(9):547-60. doi: [10.1038/nrendo.2017.64](https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.64)
- Rusnak IT. Rol' deiakykh mikroelementiv u rozvytku endokrynnykh porushen'. Mozhlyvosti skryninhu ta rann'oi diahnostryky [Role of some trace elements in the development of endocrine disorders. possibilities of screening and early diagnosis]. *Miznarodniy endokrinologichnyi zurnal.* 2015;6:78-80. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.6.70.2015.72643> (in Ukrainian).
- Jeejeebhoy KN. Chromium and parenteral nutrition. *J Trace Elem Exp Med.* 1999;12(2):85-9. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-670X\(1999\)12:2<85::AID-JTRA5>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-670X(1999)12:2<85::AID-JTRA5>3.0.CO;2-Z)
- Lewicki S, Zdanowski R, Krzyżowska M, Lewicka A, Dębski B, Niemcewicz M, et al. The role of Chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. *Ann Agric Environ Med.* 2014;21(2):331-5. doi: [10.5604/1232-1966.1108599](https://doi.org/10.5604/1232-1966.1108599)
- Pan'kiv V. Suchasni pidkhody do medykamentoznoi profilaktyky tsukrovoho diabētu 2-ho typu [Modern approach to medicament prevention of type 2 diabetes mellitus]. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2015;2:58-64. doi: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.2\(50\).2015.74975](https://doi.org/10.24026/1818-1384.2(50).2015.74975) (in Ukrainian).
- Chekman IS. Nanonauka: medyko-biologichni osnovy [Nanoscience: medical and biological foundations]. *Kiev: Medknyha;* 2017. 220 p. (in Ukrainian).
- Malekzad H, Zangabad PS, Mirshekari H, Karimi M, Hamblin MR. Noble metal nanoparticles in biosensors: recent studies and applications. *Nanotechnol Rev.* 2017;6(3):301-29. doi: [10.1515/ntrv-2016-0014](https://doi.org/10.1515/ntrv-2016-0014)
- Iskra RYa, Slivins'ka OM. Vplyv tsytratu khromu na vuhlevodnyi obmin u krovi schuriv za streptozototsyn indukovanoho diabētu [Influence of chromium citrate on the carbohydrate metabolism in rat with streptozotocin-induced diabetes]. *Medical and clinical chemistry.* 2014;16(3):16-9. (in Ukrainian).
- Chandra S, Kumar A. Spectral, thermal and morphological studies of chromium nanoparticles. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2013;102:250-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.10.003>
- Kosinov MV, Kaplunenko VH, vynakhidnyky; Kosinov MV, Kaplunenko VH, patentovlasnyky. Sposib otrymannia akvachelativ nanometaliv «Eroziino-vybukhova nanotekhnolohiia otrymannia akvachelativ nanometaliv» [The method of obtaining aquachelates of nanometals "Erosion-explosive nanotechnology of obtaining aquachelates of nanometals"]. *Patent Ukrainy № 29856.* 2008 Sich 25. (in Ukrainian).
- Poltorak VV, Horbenko NI. Eksperymental'ne vyvchennia novykh hipohlikemichnykh zasobiv [Experimental study of new hypoglycemic agents]. V: Stefanov OV, redaktor. *Doklinichni doslidzhennia likars'kykh zasobiv. Metodychni rekomendatsii.* *Kiev: Avitsena;* 2001, p. 396-408. (in Ukrainian).
- Sadohurska KV. Vyvchennia hostroi toksychnosti nanokhromu tsytratu pry riznykh shliakhakh vvedennia [The study of nanochromium citrate acute toxicity in case of different ways of administration]. *Farmatsevtichnyi chasopys.*

Відомості про авторів:

Садогурська К.В. - к.фарм.н., асистент кафедри фармації Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Косу́ба Р.Б. - професор, д.мед.н., професор кафедри фармакології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Садогурская Е.В. - к.фарм.н., ассистент кафедры фармации Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Косу́ба Р.Б. - профессор, д.мед.н., профессор кафедры фармакологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Sadohurska K.V. - candidate of pharmaceutical science, assistant of the Department of Pharmacy, State Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medicinal University".

Kosuba R.B. – professor, doctor of medical science, professor of department of Pharmacology, State Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medicinal University".

Стаття надійшла до редакції 29.04.2020

Рецензент – проф. Ткачук С.С.

© К.В. Садогурська, Р.Б. Косу́ба, 2020

