

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Садогурська Катерина Володимирівна

УДК 615.015.4+615.25]:661.875.745

ДИСЕРТАЦІЯ

**Експериментальне дослідження токсичних та фармакологічних властивостей
нанохрому цитрату**

14.03.05 – фармакологія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ К. В. Садогурська

Науковий керівник Косуба Раїса Борисівна,
доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2018

АНОТАЦІЯ

Садогурська К. В. Експериментальне дослідження токсичних та фармакологічних властивостей нанохрому цитрату. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.03.05 «Фармакологія» (22 – охорона здоров'я). – Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2018.

Дисертаційна робота присвячена експериментальному вивченню токсичних та фармакологічних властивостей нової органічної сполуки хрому, отриманої шляхом електроімпульсної аквананотехнології – нанохрому цитрату (ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології», м. Київ).

Гостру токсичність нанохрому цитрату вивчено у дослідах на щурах за різних шляхів (внутрішньошлунковий, внутрішньоочеревинний, внутрішньовенний) та режимів уведення (одноразово, тривало). За внутрішньошлункового уведення токсичність нанохрому цитрату значно нижча, ніж за внутрішньоочеревинного, внутрішньовенного, відповідно, в 14,5 разу та в 39,9 разу. Згідно з токсикологічною класифікацією Н. С. Hodge, L. H. Sterner за величиною показника DL_{50} при внутрішньошлунковому введенні нанохрому цитрат відноситься до III класу (помірно токсичні речовини, DL_{50} – 65 мг/кг), а за внутрішньоочеревинного, внутрішньовенного – до II класу (високотоксичні речовини), оскільки показники DL_{50} становлять 4,47 мг/кг і 1,63 мг/кг, відповідно (за класифікацією К.К. Сидорова).

Нанохрому цитрат у низьких дозах (0,04; 0,11 мг/кг, що становить, відповідно 1 та 2,5% від DL_{50}) за тривалого (14 діб) внутрішньоочеревинного уведення не впливає на рухову активність, масу тіла, масові коефіцієнти внутрішніх органів (печінка, нирки, серце, легені, селезінка, підшлункова залоза) та їх морфоструктуру. При введенні нанохрому цитрату у дозі 0,22 мг/кг (5% від DL_{50}) рухова активність зменшується, пригнічується дихання, гальмується приріст маси

тіла тварин, зменшується масовий коефіцієнт легенів, у епітелії бронхів та проксимальних каналців нирок виникають деструктивні зміни. У периферичній крові тварин за тривалого введення НХЦ у дозі 0,01 мг/кг вірогідних змін з боку показників крові не виявлено. Однак, при введенні більших доз НХЦ (0,04; 0,11; 0,22 мг/кг) вміст гемоглобіну в крові прогресивно зменшується ($p < 0,05$), зростає лейкоцитоз ($p < 0,05$) при відсутності вірогідних змін кількості еритроцитів та ШОЕ.

Комплексні дослідження впливу нанохрому цитрату на діяльність серця та стан кардіо- та гемодинаміки (частота серцевих скорочень, хвилинний та ударний об'єм крові, серцевий індекс, систолічний індекс, дебіт серця, максимальний тиск у лівому шлуночку, робочий індекс лівого шлуночка, робочий ударний індекс лівого шлуночка, систолічний артеріальний тиск, загальний периферичний опір судин), проведені в гострому досліді на кролях, засвідчили, що нанохрому цитрат при фракційному внутрішньовенному введенні у діапазоні досліджуваних доз (0,9 – 6,3 мг/кг) не викликає вірогідних змін показників роботи серця та системної гемодинаміки порівняно з контрольними тваринами.

Нанохрому цитрат по-різному впливає на стан оксидантно/антиоксидантного балансу в залежності від уведеної дози. Тривале (14 діб) введення шурам НХЦ в дозі 0,01 мг/кг (0,25% від DL_{50}) зменшує інтенсивність вільнорадикального окислення ліпідів і білків (на 24,5% вміст активних продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою в еритроцитах і на 38,6% вміст окисно-модифікованих білків у плазмі крові) при збільшенні загальної антиоксидантної активності. За умов дії НХЦ в токсичних дозах (3; 4,47 мг/кг, що становлять відповідно DL_0 , DL_{50}) зростає прооксидантна активність: у плазмі крові та печінці тварин підвищується вміст активних продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, вміст окисно-модифікованих білків на тлі зменшення активності каталази, відновленого глутатіону, вмісту вільних SH-груп та показників антиоксидантного захисту.

Тіотриазолін як антиоксидантний препарат з політропною дією на організм на тлі введення високих доз нанохрому цитрату запобігає розвитку порушень оксидантно/антиоксидантного балансу, проявляє антитоксичну дію, сприяє збільшенню виживаності та зменшенню смертності тварин.

Оскільки відомо, що хром як мікроелемент відіграє важливу роль у вуглеводному, ліпідному обміні і бере участь у регуляції продукції та метаболізму інсуліну, в дисертаційній роботі, в першу чергу, вивчено вплив наносполуки хрому на рівень глюкози в крові інтактних щурів та на тлі модельної патології – експериментального дексаметазоніндукованого цукрового діабету. Одноразове введення інтактним тваринам нанохрому цитрату у широкому діапазоні доз (0,25 – 5% від DL_{50}) у шлунок чи внутрішньоочеревинно засвідчило наявність у сполуки гіпоглікемічної активності, виразність якої обернено пропорційна величині уведеної дози. Найвиразніше падіння рівня глюкози (на 17,6%, $p < 0,05$) спостерігається за дії нанохрому цитрату в дозі 0,01 мг/кг (0,25% від DL_{50}), зі збільшенням дози гіпоглікемічний ефект зменшується, а при дозах 0,11; 0,22 мг/кг (2,5; 5% від DL_{50}) не проявляється.

Після тривалого (14 діб) уведення нанохрому цитрату у досліджуваному діапазоні доз гіпоглікемічна активність при парентеральному та внутрішньошлунковому шляхах уведення зберігається і відповідно зростає в 1,5 і 1,8 разу ($p < 0,05$). Як і після одноразового уведення, гіпоглікемічний ефект виразніший при введенні менших доз. Так, після щодобового ведення нанохрому цитрату в дозах 0,01; 0,02 мг/кг рівень глюкози в крові зменшується на 47,3 та 44,6%, а в дозах (0,04; 0,11; 0,22 мг/кг) – на 39,1; 38,8; 36,7% відповідно порівняно з контрольними тваринами.

Антигіперглікемічну активність нанохрому цитрату у щурів на тлі експериментального ЦД порівнювали з референс-препаратом метформіном. Збільшений при експериментальному ЦД в 2,6 разу ($p < 0,01$) рівень глікемії, за профілактично-лікувального застосування нанохрому цитрату в умовно-ефективній гіпоглікемічній дозі (0,01 мг/кг) знизило рівень глюкози в крові тварин у 2,1 разу ($p < 0,05$). Підвищені при експериментальному ЦД показники рівня інсуліну в сироватці крові та індексу інсулінорезистентності (НОМА-IR) під впливом нанохрому цитрату також знизилися, відповідно, в 2,3 та в 6,4 разу до рівня інтактних тварин. У цілому, антигіперглікемічна активність нанохрому цитрату на тлі експериментального ЦД поряд із суттєвим зниженням концентрації глюкози в

крові супроводжується нормалізацією вмісту інсуліну в сироватці крові та індексу НОМА-IR, як свідчення зменшення толерантності інсулінозалежних органів до глюкози. За антигіперглікемічною активністю, коригувальним впливом на вміст інсуліну та індексом інсулінорезистентності дія нанохрому цитрату при експериментальному ЦД 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).

Коригувальний антигіперглікемічний ефект нанохрому цитрату при експериментальному ЦД супроводжується нормалізацією порушених показників ліпідного обміну – у сироватці крові лікованих нанохромом цитрату тварин, знизився вміст загальних ліпідів на 20,9%, загального холестерину на 36%, а вміст ліпопротеїнів високої щільності зріс на 53,4% ($p < 0,05$). Крім того, концентрація сечовини в сироватці крові збільшилася до рівня інтактних тварин при відсутності впливу нанохрому цитрату на вміст загального білка, альбуміну, креатиніну, сечової кислоти та загального білірубину. На тлі експериментального ЦД нанохрому цитрат вдвічі ($p < 0,05$) підвищив осмотичну резистентність мембран еритроцитів порівняно з нелікованими тваринами, що є проявом мембраностабілізуючої дії сполуки.

У руслі вивчення фармакологічної характеристики досліджено вплив нанохрому цитрату на функції органів і систем, що беруть участь у процесах детоксикації та елімінації.

Вплив нанохрому цитрату на показники екскреторної функції нирок також дозозалежний. На тлі тривалого (14 діб) уведення нанохрому цитрату в умовно-ефективній гіпоглікемічній дозі (0,01 мг/кг) на 21,6% збільшився водний діурез, на 19,6% – швидкість клубочкової фільтрації, в 1,2 разу ($p < 0,01$) зросла концентрація іонів натрію в сечі при збільшенні екскреції білка і затримці іонів калію в організмі. Зі збільшенням дози зростають ознаки нефротоксичності нанохрому цитрату – на тлі гіперкаліємії зменшується швидкість клубочкової фільтрації, наростає ретенційна азотемія та протеїнурія.

На моделі барбітурового сну-наркозу нанохрому цитрат (0,04; 0,11;

0,22 мг/кг) дозозалежно скорочує на 12,8; 23,2; 32,7% ($p < 0,05$) тривалість дії тіопенталу натрію, як свідчення посилення нанохрому цитратом детоксикуючої функції печінки за рахунок активації мікросомних оксигеназ, що беруть участь у метаболізмі барбітуратів.

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

Список публікацій здобувача:

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).

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).
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.*

ANNOTATION

Sadogurska K. V. Experimental study of toxic and pharmacological properties of nanochromium citrate. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a candidate of pharmaceutical science degree (PhD) in speciality 14.03.05 «Pharmacology» (22 – healthcare). – Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Ministry of Health of Ukraine, National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2018.

The thesis deals with an experimental investigation of toxic and pharmacological properties of a new organic chromium compound obtained by means of electropulse aquananotechnology – nanochromium citrate (Ltd «Nanomaterials and nanotechnologies», Kyiv). Acute toxicity of nanochromium citrate (NCC) is investigated on the experiments conducted on rats by different ways (enteral, parenteral) and regimens of introduction (single, prolonged). In case of enteral (in the stomach) administration nanochromium citrate toxicity is considerably lower than that of the parenteral one (intraperitoneal, intravenous) – 14,5 and 39,9 times respectively. According to H. C. Hodge toxicological classification by the value of DL_{50} index in case of enteral way of administration nanochromium citrate belongs to III class (moderately toxic substances, DL_{50} – 65 mg/kg), and in case of parenteral way (intraperitoneal, intravenous) – to II class (highly toxic substances), since DL_{50} values are 4,47 and 1,63 mg/kg respectively (according to K. K. Sydorov's classification).

Nanochromium citrate in low doses (0,04; 0,11; which is 1 and 2,5% out of DL_{50} respectively) in case of a prolonged (14 days) intraperitoneal administration does not affect the motor activity, body mass, mass coefficients of the internal organs (liver, kidneys, heart, lungs, spleen, pancreas) and their morphological structure. When nanochromium citrate is introduced in a larger dose (0,22 mg/kg, which is 5% out of DL_{50}) the motor activity decreases, respiration and body weight growth of animals are inhibited, lung mass coefficient decreases, destructive changes occur in the bronchial epithelium and proximal renal tubules. In case of a prolonged introduction of NCC in low doses (0,01 mg/kg) reliable changes in the blood parameters are not found in the peripheral

blood of animals. Although, when larger doses of NCC are introduced (0,04; 0,11; 0,22 mg/kg) hemoglobin content in the blood decreases progressively ($p < 0,05$), leukocytosis increases ($p < 0,05$) with the absence of reliable changes in the amount of erythrocytes and ESR.

Comprehensive studies concerning nanochromium citrate effect on the heart activity and condition of the cardio- and hemodynamics (heart rate, minute and stroke output, cardiac index, systolic index, heart discharge, maximal pressure in the left ventricle, working index of the left ventricle, shock pulse of the left ventricle, systolic arterial pressure, general peripheral vascular resistance), conducted in an acute experiment on rabbits were indicative of the fact that in case of fractional intravenous injection within the range of the examined doses (0,9-6,3 mg/kg) nanochromium citrate did not provoke reliable changes in the parameters of the heart activity and systemic hemodynamics compared with the control narcotized animals.

Nanochromium citrate produces different effects on the state of pro- and antioxidant system activity of the body depending on the dose injected. Prolonged (14 days) administration of NCC to rats in the dose of 0,01 mg/kg (0,25% out of DL_{50}) decreases the intensity of free radical lipid and protein oxidation (24,5% less content of tiobarbituric acid reactive substances (TBARS) in the blood erythrocytes and 38,6% less content of oxidation-modification proteins (OMP) in the blood plasma) with intensified general antioxidant activity. Under conditions of NCC effect in toxic and lethal doses (3; 4,47mg/kg, which is DL_0 , DL_{50} respectively) pro-oxidant activity increases: the content of TBARS and OMP in the blood plasma and liver of the animals increases against the ground of reduced catalase activity, G-SH, content of free SH-groups and the content of antioxidant protection indices.

Thiotriazolin as an antioxidant drug with polytropic action on the body against the ground of introduction of toxic and lethal doses of nanochromium citrate prevents the development of disorders in the oxidant/antioxidant balance, manifests antitoxic action, promotes survival time and reduced mortality among animals.

Since chromium as a trace element is known to play an important role in carbohydrate, lipid metabolism and participate in the regulation of insulin production and

metabolism, first of all, the research investigated the effect of chromium nanocompound on glucose level in the blood of intact animals and against the ground of pathology – experimental dexamethasone induced diabetes mellitus. A single introduction of nanochromium citrate to intact animals in a wide range of doses (0,25 – 5% out of DL_{50}) into the stomach or peritoneum was indicative of hypoglycemic activity of the compound, and its effect is inversely proportional to the volume of the dose injected. The biggest drop of glucose level (17,6%, $p < 0,05$) occurs when nanochromium citrate is administered in the dose of 0,01 mg/kg (0,25% out of DL_{50}), when the dose increases hypoglycemic effect decreases, and with the doses of 0,11; 0,22 mg/kg (2,5; 5% out of DL_{50}) it is not manifested.

After prolonged (14 days) introduction of nanochromium citrate within the investigated range of doses hypoglycemic activity in case of parenteral and enteral ways of administration remains and 1,5 and 1,8 times increases respectively ($p < 0,05$). Similar to that of a single introduction hypoglycemic effect is more pronounced when smaller doses are introduced. Thus, after everyday introduction of nanochromium citrate in the doses of 0,01; 0,02 mg/kg glucose level in the blood becomes 47,3 and 44,6% lower, and with larger doses (0,04; 0,11; 0,22 mg/kg) – 39,1; 38,8%; 36,7% lower respectively as compared with the control animals.

Hypoglycemic activity of nanochromium citrate in rats against the ground of experimental diabetes mellitus (DM) was compared with the standard hypoglycemic agent metformin. 2,6 times ($p < 0,01$) increased glycemia level in experimental DM under conditions of preventive-therapeutic administration of nanochromium citrate in a conditionally effective hypoglycemic dose (0,01 mg/kg) was 2,1 times decreased ($p < 0,05$) in the blood of animals. Increased indices of insulin level in the blood serum and insulin resistance index (HOMA-IR) with experimental DM became lower after nanochromium citrate effect in 2,3 and 6,4 times respectively to the level of intact animals. In general, hypoglycemic activity of nanochromium citrate against the ground of experimental DM together with considerable decrease of glucose concentration in the blood is associated with normalization of insulin level in the blood serum and HOMA-IR index, as the evidence of reduced tolerance of insulin dependent organs to glucose. Nanochromium

citrate action in experimental DM is not inferior to that of metformin, the drug of comparison, by its hypoglycemic activity, correction effect on insulin content, and insulin resistance index; and its protective effect on the histological structure of the pancreas (amount, size, cellular profile, morphological structure of the pancreatic islets) is more pronounced than that of metformin.

Corrective hypoglycemic effect of nanochromium citrate in experimental DM is associated with normalization of the disturbed parameters of lipid metabolism – the content of general lipids in the blood serum 20,9% decreased, general cholesterol – 36% decreased, cholesterol level of HDLP 53,4% increased ($p < 0,05$) in the animals treated with nanochromium citrate. Moreover, urea concentration in the blood serum increased to the level of intact animals and lack of nanochromium citrate effect on the content of general protein, albumin, creatinine, uric acid and total bilirubin. Against the ground of experimental DM nanochromium citrate increased as much as twice ($p < 0,05$) osmotic resistance of the erythrocyte membranes compared with untreated animals, which is the manifestation of membrane-stabilizing action of the compound.

While investigating pharmacological characteristics the effect of nanochromium citrate was examined on the functions of the organs and systems participating in the processes of detoxification and elimination.

Nanochromium citrate effect on the indices of renal excretory function is also dose-dependent. Against the ground of prolonged (14 days) introduction of nanochromium citrate in the conditional-effective hypoglycemic dose (0,01 mg/kg) water diuresis 21,6% increased, 19,6% – glomerular filtration rate, the concentration of sodium ions in the urine 1,2 times ($p < 0,01$) increased with increased excretion of protein and retention of potassium ions in the body. The higher the dose, the more increased nephrotoxic signs of nanochromium citrate are – against the ground of hyperkalemia glomerular filtration rate decreases, retention azotemia and proteinuria increase.

On the model of barbiturate induced sleep-narcosis nanochromium citrate (0,04; 0,11; 0,22 mg/kg) depending on its dose makes the action of sodium thiopental 12,8; 23,2; 32,7% ($p < 0,05$) shorter, which is the evidence of intensified detoxification action of the liver promoted by nanochromium citrate at the expense of activation of microsomal

oxygenases participating in barbiturate metabolism.

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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН НАНОФАРМАКОЛОГІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ НАНОПРЕПАРАТІВ ХРОМУ У МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ (огляд літератури).....	24
1.1 Досягнення нанофармакології та профіль безпеки нанопрепаратів.....	25
1.2 Біологічна активність хрому та потенційні можливості застосування нанохрому цитрату у медичній практиці.....	33
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	43
РОЗДІЛ 3 ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ НАНОХРОМУ ЦИТРАТУ ЗА РІЗНИХ ШЛЯХІВ ТА РЕЖИМІВ УВЕДЕННЯ.....	55
3.1 Вивчення гострої токсичності нанохрому цитрату за різних шляхів уведення.....	55
3.2 Дослідження безпеки тривалого введення нанохрому цитрату в організм тварин в умовах підгострого дослід (14 діб).....	58
3.2.1 Вплив тривалого введення нанохрому цитрату на загальний стан, масу тіла та масові коефіцієнти внутрішніх органів тварин.....	58
3.2.2 Вплив тривалого введення нанохрому цитрату на показники периферичної крові та гістоструктуру внутрішніх органів тварин...	61
3.3 Вивчення впливу нанохрому цитрату на діяльність серця та стан гемодинаміки у кролів.....	66
Висновки до розділу 3.....	71
РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМУ ТА МОЖЛИВОЇ КОРЕКЦІЇ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ НАНОХРОМУ ЦИТРАТУ.....	74
4.1 Вплив нанохрому цитрату на стан оксидантно/антиоксидантного балансу у інтактних тварин.....	74
4.1.1 Вплив нанохрому цитрату на стан оксидантно/антиоксидантного балансу у інтактних тварин у малих дозах.....	74
4.1.2 Вплив нанохрому цитрату на стан оксидантно/антиоксидантного	

	15
балансу у інтактних тварин у токсичних дозах.....	75
4.2 Дослідження корекції прооксидантної активності токсичних доз нанохрому цитрату застосуванням антиоксидантного препарату тіотриазоліну.....	77
4.3 Вплив тіотриазоліну на виживаність щурів за умов дії токсичних доз нанохрому цитрату.....	80
Висновки до розділу 4.....	81
РОЗДІЛ 5 ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАНОХРОМУ ЦИТРАТУ.....	83
5.1 Дослідження гіпоглікемічної активності нанохрому цитрату після одноразового та тривалого уведення у інтактних тварин.....	83
5.2 Протидіабетична активність нанохрому цитрату на моделі експериментального ЦД у щурів у порівнянні з метформіном.....	87
5.2.1 Дослідження антигіперглікемічної активності нанохрому цитрату у тварин на тлі експериментального ЦД.....	87
5.2.2 Оцінка впливу нанохрому цитрату на показники білкового та ліпідного обміну у щурів на тлі експериментального ЦД.....	90
5.2.3 Дослідження морфоструктури підшлункової залози тварин з експериментальним ЦД на тлі впливу нанохрому цитрату.....	92
5.3 Вплив нанохрому цитрату на осмотичну резистентність мембран еритроцитів у щурів з експериментальним ЦД.....	94
5.4 Вивчення впливу нанохрому цитрату на екскреторну функцію нирок у інтактних тварин.....	97
5.5 Дослідження впливу нанохрому цитрату на антитоксичну функцію печінки у інтактних тварин.....	100
Висновки до розділу 5.....	102
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	105
ВИСНОВКИ.....	122
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	125
ДОДАТКИ.....	147

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;
СiI	–	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.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Проблема цукрового діабету (ЦД) з огляду на поширеність, тяжкість перебігу та ускладнення є однією з найактуальніших у світі [1]. Прогнозують, що до 2040 року чисельність таких хворих на ЦД зросте до 642 млн осіб [2]. В Україні показники захворюваності на ЦД щорічно зростають на 5-7% і сягають понад 2 млн хворих [3, 4]. 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 [5, 6]. В Україні активно проводяться дослідження токсикологічних і фармакологічних властивостей наночастинок біометалів – кремнезему, срібла, заліза, міді, та ін. [7-10]. Наночастинки та наноструктуровані матеріали вже використовують як нові лікарські засоби, біосенсори та прилади для візуалізації і діагностики [11-13]. 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 [14-16].

Перспективними структурами для застосування в наномедицині можуть бути і наночастинки хрому. В науковій літературі є лише поодинокі дані щодо біологічної активності наночастинок хрому [17-19]. 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) [20] підсилює дію інсуліну, а тому сполуки хрому можуть бути доповненням до існуючого лікування ЦД [21, 22]. 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, вуглеводів при ЦД 2 типу, ожирінні, гіпертонічній хворобі та ін. [23, 24].

У Науково-дослідному інституті нанобіотехнології та ресурсозбереження під керівництвом д.тех.н. В. Г. Каплуненка та к.тех.н. М. В. Косінова (ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології», м. Київ) 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 [25, 26]. 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, зокрема, гіпоглікемічним властивостям 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 досліду (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 дослідах на інтактних тваринах.

Об'єкт дослідження – цукровий діабет.

Предмет дослідження – токсикологічні, фармакологічні, гіпоглікемічні властивості нанохрому цитрату.

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, білірубину, 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 досліджах на щурах вперше з'ясовано параметри токсикологічної характеристики нової нанополуки 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 (мембраностабілізуювальні 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 нанополуку хрому – НХЦ.

Апробація результатів 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.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН НАНОФАРМАКОЛОГІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ
ЗАСТОСУВАННЯ НАНОПРЕПАРАТІВ ХРОМУ У МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ
(огляд літератури)

Якщо відкриття структури атома і гена, створення комп'ютерів, транзисторів визначило ХХ століття, то за прогнозами рівня розвитку нанотехнологій та впровадження їх у практичну діяльність людини визначає обрис ХХІ століття [27-31]. У базі даних Інтернет (PubMed) станом на кінець 2017 р. статей з ключовим префіксом «нано» зареєстровано понад 74 тис (74038). До таких слів частіше відносяться – нанонаука, нанотехнології, нанофізика, нанохімія, нанобіологія, нанобіотехнології, наномедицина, нанофармакологія, нанопродукти харчування, військові нанотехнології, наноетика тощо [32, 33]. Нанотехнологія є досить давньою галуззю, яка почала зароджуватись ще в давнину. Народи стародавнього світу отримуючи кольорове скло, фарбу, керамічні та глиняні вироби використовували нанотехнології, не підозрюючи цього [5, 34]. Термін «нанотехнологія» вперше був запропонований японським вченим Норіо Танігучі в 1974 р. на Міжнародній конференції «International Conference on Precision Engineering» під час своєї доповіді «Про концептуальні основи нанотехнологій» [35].

З плином часу практично кожна людина стикалася з наночастинками, використовуючи елементи нанотехнології для виготовлення фізичних об'єктів, електронних пристроїв, хімічних речовин, медикаментів. В останні десятиріччя на базі комплексу фундаментальних та прикладних досліджень створено значну кількість наноматеріалів, які відіграють дедалі більшу роль у галузі техніки, народного господарства, біофізики, молекулярної біології, медицини і дозволяють використовувати нанопродукцію у: мікроелектроніці, енергетиці, хімічній та будівельній промисловості, поліграфічному виробництві, сільському господарстві, машинобудуванні, харчовій промисловості, ветеринарії, створенні лікарських засобів тощо [36-42].

1.1 Досягнення нанофармакології та профіль безпеки нанопрепаратів

Нанофармакологія як фундаментальний та прикладний розділ нанотехнологій вивчає фізико-хімічні, біологічні, біохімічні, фармакодинамічні, фармакокінетичні властивості нанопрепаратів, показання та протипоказання до їх застосування, можливі побічні ефекти [5, 29, 43, 44]. В той час, як нанофармація досліджує технології розробки лікарських форм нанопрепаратів для ефективного використання в медичній практиці [45, 46].

Одним із основних завдань сучасної нанофармакології є можливість застосування розробок нанотехнологій для профілактики, діагностики (молекулярна візуалізація, виявлення генетичних маркерів) і лікування різних захворювань з контролем фармакологічної та токсикологічної дії наноматеріалів, створення нових наносполук медичного призначення із заданими властивостями, цільова доставка лікарських речовин у органи-мішені патологічних процесів [47-51].

Особливості поведінки речовин у стані наночастинок за рахунок найрізноманітнішої форми, хімічного складу, поверхневого натягу відкривають широкі перспективи матеріалів з новими властивостями, адже дана технологія дозволяє працювати з надмалими розмірами речовин (бактерії, молекули, клітини), які можуть проникати безпосередньо через шкіру, органи дихання, шлунково-кишковий тракт, клітинні транспортні механізми та проявляти більш виражену біологічну активність [52, 53].

Об'єкти нанотехнологій характеризуються ультрамалим розміром частинок (1-100 нанометрів); значно більшою площею поверхні по відношенню до маси; високою лабільністю структур та реакційною здатністю, і як наслідок – значні (іноді абсолютні) відмінності наноматеріалів порівняно з вихідними речовинами тієї ж хімічної будови [28, 54, 55]. Зміна фізико-хімічних механізмів дії наночастинок зумовлена тим, що більшість атомів знаходиться на поверхні, що сприяє полегшеній взаємодії наночастинок з живим організмом [56, 57]. Крім того, наночастинок можуть зв'язувати молекули і цим самим підвищувати розчинність, стабільність й засвоєння ліків, а також бути переносниками фізіологічно активних

речовин, ксенобіотиків та ліків (альбуміни, ліпосоми, хітозан, нанотрубки тощо) [31, 58, 59].

На собливу увагу заслуговують дослідження присвячені вивченню корпускулярних і хвильових властивостей наноматеріалів, оскільки зі зменшенням розмірів наноструктур більшу роль відіграють хвильові ефекти наноматеріалів [60, 61]. Деякі автори вважають, що переважання хвильових властивостей у наноматеріалах над корпускулярними речовинами зумовлює значну зміну їх фізико-хімічних властивостей і підвищення фізичної, механічної, біологічної, фармакологічної та токсикологічної активності [6, 41].

У наномедицині наночастинки класифікуються в залежності від природи речовини, форми кластерів і типу зв'язку: ліпосоми, наноемульсії, нанополімери (наносфери, нанокапсули, дендримери), керамічні наночастинки (кремнієві сполуки), наночастинки металів (срібло, залізо, цинк, магній, мідь, хром та ін.), нанооболонки, карбонові наноматеріали (нанотрубки, нановолокна, фулерени, наноалмази), квантові мітки [5, 29]. Важливим аспектом досліджень з нанофармакології є розроблення лікарських форм нанопрепаратів, субстанціями яких можуть бути фулерени, дендримери, ліпосоми, нанометали (залізо, мідь, срібло, хром та ін.) [11, 12, 62].

Фулерени, як наночастинки володіють біологічною активністю і застосовуються у лікуванні вірусних (грип, ВІЛ), онкологічних захворювань, нейродегенеративних розладах нервової системи, патології судин, суглобів, у сфері генної інженерії [63-66]. Молекули фулеренів важаються перспективними як потенційні носії ліків, оскільки є малотоксичними, містять порожнину всередині, у яку можна поміщати лікарські препарати, радіоактивні частинки (для опромінення хворих клітин) та маленькі біосенсори, які повідомляють про зміни в організмі. У рентгенологічній діагностиці фулерени можуть використовуватися як безпечні рентген-контрасні засоби, які оцінюють обсяги та характер патологічного процесу [67, 68].

Дендримери використовуються як системи-транспортери лікарських препаратів для антибіотиків, противірусних, протипухлинних засобів та векторних

генів-переносників [69-71]. Переваги дендримерів над іншими системами доставки ліків у організм обумовлені їх низькою токсичністю, біологічною сумісністю, здатністю рівномірно розподілятися і тривало перебувати в людському організмі, зокрема в крові, мають оптимальні характеристики для виготовлення вакцин [72, 73].

Відомими нанооб'єктами, що використовуються як адресна доставка ліків є ліпосоми, які застосовуються для підвищення ефективності та зменшення токсичності фармакологічних препаратів [74, 75]. Ліпосоми – це сферичні наночастинки, вкриті кількома бішарами ліпідів, які містять у своїй порожнині воду, оболонка яких складається з одного чи декількох подвійних шарів молекул фосфоліпідів, здебільшого фосфатидилхоліну. Така форма ліпосом виступає носіями медикаментів та забезпечує цільову доставку та швидкість регуляції вивільнення активних речовин до осередку патологічного процесу, зокрема, для адресної доставки протибластомних препаратів паклітакселу, 5-флуороурацилу та доксорубіцину [46, 76]. Одним із основних напрямів розробки нанопрепаратів є зменшення токсичності та побічної дії відомих лікарських засобів. Наприклад, Ліподокс, що містить ліпосоми, в які введений протипухлинний препарат доксорубіцин. Саме завдяки такій комбінації значно зменшується токсичність доксорубіцину [77].

На фармацевтичному ринку України представлені вітчизняні ліпосомальні препарати: Ліпін (ліпосомальна форма фосфатидилхоліну для відновлення сурфактанту легень), Ліподокс (ліпосомний доксорубіцин), Ліпофлавон (ліпосомальна форма кверцетину) виробник ПАТ «Фармстандарт-біолік», Харків. За кордоном розроблено і впроваджено у медичну практику ліпосомальні протипухлинні препарати доксорубіцину (Doxil, Alza Pharmaceuticals, Myocet, Caelyx, США; Schering-Plough, Бельгія), ліпосомний протигрибковий антибіотик амфотерицин В (Abelcet, Ambisome, Amphotec, Liposome Company, США), ліпосомальна форма вертепорфірину для фотодинамічної терапії (Visudyne, Novartis Pharma, Франція) [58, 78].

Сьогодні в багатьох науково-дослідних установах зростає кількість науковців,

які займаються розробкою та синтезом нових наносполук, проводяться дослідження з визначення їхньої безпеки [5, 30, 31, 56, 79]. У Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця на кафедрі фармакології та клінічної фармакології під керівництвом професора І. С. Чекмана разом з інститутами НАН і НАМН України, а також і в інших ВНЗ України активно проводяться дослідження щодо вивчення токсикологічних і фармакологічних властивостей.

Особливу увагу приділено пошуку природних наноструктур біометалів (срібла, міді, заліза та ін.), які регулюють багато важливих біохімічних і фізіологічних функцій організму, їх позитивному чи негативному впливу на біоструктури [7-10, 45, 56, 80, 81].

У експерименті на тваринах встановлено, що колоїдний розчин наночастинок срібла володіє широким спектром антимікробної дії і може бути використаний для лікування генералізованої інфекції, в тому числі й по відношенню до антибіотикорезистентних штамів [9]. Завдяки маленьким розмірам наночастинок срібла викликають загибель різних мікроорганізмів (бактерій, вірусів, патогенних грибків) і застосовуються в хірургії, травматології для лікування гнійних та опікових ран, остеомієліту, бактеріального вагінозу, захворювань органів малого тазу [82-85]. Зацікавленість вчених щодо унікальних властивостей наночастинок срібла постійно зростає, що засвідчило повернення «срібної ери» в косметологію (креми, шампуні, фарба для волосся), використання предметів побутового вжитку (посуд, постіль, матраци, лако-фарбові засоби, системи кондиціонування повітря, пральні машини) та лікувальну практику [56, 86, 87]. У дерматологічній практиці наночастинок срібла у вигляді мазі призначають для лікування інфікованих ран [88].

Наночастинок заліза володіють антибактеріальними, протианемічними, магнітними властивостями та підвищеною реакційною здатністю в організмі, що дозволяє використовувати в різних галузях медицини. На етапі доклінічних досліджень на щурах встановлено, високу протианемічну активність наночастинок заліза при лікуванні модельної залізодефіцитної анемії [8]. Наночастинок заліза рекомендують використовувати для лікування залізодефіцитної анемії сільськогосподарських тварин [89]. Завдяки наявності у наночастинок оксиду заліза

парамагнітних і супермагнітних властивостей їх використовують в якості ефективних контрастних агентів для магнітно-резонансної візуалізації. Важливою властивістю магнітних наночастинок, на які нанесені антитіла та фрагменти ДНК є можливість посилювати сигнал з біомолекул живих структур, що дозволить діагностувати захворювання на ранніх стадіях і досягати більшого терапевтичного ефекту, в тому числі при лікуванні пацієнтів із злоякісними пухлинами [90-92].

Наночастинки цинку мають антимікробні, ранозагоювальні властивості, прискорюють процеси регенерації тканин. Наночастинки цинку застосовують у сонцезахисних кремах, покритті та фарбах завдяки своїй високій ефективності поглинання ультрафіолету і прозорістю для видимого світла [93, 94].

Перспективними наноструктурами є наночастинки міді, оскільки володіють широким спектром протимікробної, ранозагоювальної дії і являються альтернативою антибіотикам при лікуванні кісткової інфекції [95-98]. Крім того, наночастинки міді застосовують в гінекологічній практиці для контрацепції у складі внутрішньоматкових мідьвмісних спіралей, мають цитотоксичні властивості щодо злоякісних клітин [99].

На сьогодні серед досліджуваних наноматеріалів одним із найтоксичніших є срібло. Хоча препарати з наночастинами срібла мають виражену антибактеріальну властивість і все ширше застосовуються в медицині [52, 86]. Дослідники звертають увагу на токсикологічні та екологічні питання наносрібла [100]. Наносрібло може проявляти цитотоксичну дію, підвищує формування активних форм кисню, окислювальний стрес, знижувати вміст АТФ у клітинах. У зв'язку з чим рекомендують для зменшення токсичної дії препаратів наносрібла використовувати гепатопротекторний засіб Силімарин та антиоксидант вітамін Е [101]. Проте відомо, що в залежності від форми, наночастинки срібла можуть проявляти токсичний вплив на організм, зокрема, наночастинки срібла декаедричної форми більш токсичні, ніж сферичної форми. Для зменшення шкідливого впливу наночастинок срібла декаедричної форми на організм дослідники пропонують застосовувати альфа-ліпоеву кислоту [56].

На сьогодні наночастинки металів застосовуються як окремі наноструктури, а

також у вигляді нанокompозитів органічного й неорганічного походження. Так, у світі отримано нанокompозит нановолокон срібла в комплексі з поліроданіном, який проявляє протимікробні властивості. Нанокompозит хітин-наносрібло (наночастинки срібла «вбудовані» у полімерні структури) володіє антибактеріальною активністю, впливає на час зсідання крові, проявляє цитотоксичну дію у культурі фібробластів мишей [102, 103].

Українськими вченими в Інституті хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України розроблено, досліджено та впроваджено у медичну практику новий препарат Силікс на основі нанокремнезему, який застосовують як ентеросорбент при отруєннях, гострих кишкових інфекціях, вірусному гепатиті та для санації гнійних ран [6, 78]. Встановлено, що суспензія високодисперсного кремнезему зменшує токсичність протитуберкульозних препаратів ізоніазиду, піразинаміду, етамбутолу. Крім того, розроблено та впроваджено нанокompозицію Метроксан, до складу якої входять нанорозмірні сорбенти Силікс, поліметилсилоксан та антимікробні субстанції декаметоксин та метронідазол. Дану нанокompозицію рекомендують для лікування гнійних ран, флегмон, трофічних виразок та діабетичної стопи.

Дослідження, проведені на кафедрі фармакології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця спільно з науковими лабораторіями Інституту електрозварювання імені Є. О. Патона НАН України, Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашеського НАМН України, Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика засвідчили, що наночастинки міді та композити міді зі сріблом ефективно пригнічують репродукцію вірусів грипу та герпесу [6]. Експериментально обґрунтовано перспективний напрямок клінічного застосування субстанції наночастинок нуль-валентної міді, а також її кон'югації з цефтріаксоном для лікування інфекцій кровотоку, шкіри та м'яких тканин [104]. Розроблена нова технологія отримання композиту нанодисперсного кремнезему з наносріблом, як детоксикуючого засобу з протимікробною активністю (Інститут хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України). Дану композицію можна застосовувати при отруєннях, а також для очистки води

від токсичних речовин і мікроорганізмів у польових умовах [7]. Композити наноміди з ізоніазидом або наносрібла з ізоніазидом (Інститут біоколоїдної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України) пригнічують штами мікобактерій туберкульозу *in vitro* та *in vivo*.

Отримані нові оригінальні субстанції наночастинок міді, срібла, заліза, кремнезему проявляють більш виражену протимікробну, протианемічну дію, ніж самі ці метали [78, 81]. Такі нанокompозити можуть мати своєрідні властивості, які підвищують активність кожного компонента, покращують його розчинність, зменшують токсичність та сприятимуть кращому засвоєнню ліків клітинами організму. Технологія отримання нанокompозитів наночастинок потребує подальшого вдосконалення створення структур з більш вираженою лікувальною активністю та безпечністю під час застосування. Продовження таких досліджень з розробки та впровадження нових нанопрепаратів, які повинні бути ефективними, безпечними та економічно доступними сприятиме їх ширшому застосуванню в медичній та фармацевтичній практиці. [6, 105].

Дослідження з питань нанобезпеки знаходиться на стадії формування та розвитку, що вимагає уніфікованих підходів до вивчення нанофармакології, нанотоксикології, встановлення чітких критеріїв безпеки наноматеріалів, вдосконалення законодавства з нанобіоетики [106, 107].

Наноматеріали можуть представляти небезпеку для здоров'я населення (високі адсорбуючі властивості, можуть активно поглинати забруднювачі та сприяти їхньому розповсюдженню) в першу чергу для споживачів нанопродукції, рівень якої на сьогодні не відомий [52, 81]. Тому станом на тепер є нагальним і необхідним проведенням комплексних досліджень мета яких – з'ясування потенційних можливостей користь/ризик впливу нанотехнології та наноматеріалів (в т.ч. і нанопрепаратів) на людину і довкілля [108].

Основою політики ЄС у цьому напрямку є «Комплексний, безпечний і відповідальний підхід з науковими дослідженнями та оцінкою можливих медико-санітарних та екологічних ризиків». В Україні, на жаль ще не існує цілісної стандартизованої системи визначення безпеки наноматеріалів одним із перших

кроків на цьому шляху стало затвердження (2013 р.) МОЗ та ДЕЦ МОЗ України методичних рекомендацій оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів [14, 109]. Розробниками яких стали НАН, НАМН (ДУ «Інститут медицини праці НАМН України») та МОЗ (Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця). Проводиться робота щодо створення в Україні міжгалузевої «Лабораторії нанотоксикології», впровадження в практику нанотоксикології нормативно-методичної бази оцінки безпеки наноматеріалів медико-біологічного призначення, що дозволить контролювати, сертифікувати та впроваджувати у виробництво якісні та безпечні нанотехнології та наноматеріали в т.ч. нанопрепарати.

У різних країнах світу проводиться уніфікація державних підходів щодо нанофармакології і нанотоксикології [108]. Так, наприклад, у США при Міністерстві Охорони Здоров'я створені субкомітети, федеральні агенства та інші організації, які здійснюють контроль за впливом наноматеріалів на здоров'я людини та оточуюче середовище. У Європі працює так звана «Європейська комісія з питань нанотоксикології», яка затвердила програму щодо її вивчення [5].

Важливим аспектом роботи наноіндустрії є спільні зусилля країн щодо розробки та впровадження комплексної системи виявлення, потрапляння наноматеріалів в довкілля, оцінка їх впливів на екосистему і організм [110]. Враховуючи, що наночастинки, які володіють особливими фармакодинамічними й фармакокінетичними властивостями, мають непередбачувані характеристики, тому слід розробити принципово нові підходи до з'ясування їхніх позитивних і негативних ефектів.

Обов'язковою умовою є дотримання біоетичних положень у процесі виробництва наноматеріалів, досліджень у наукових лабораторіях, розроблених для науковців, а також з метою захисту довкілля. Важливо розробити методи контролю нанопродуктів у організмі людини й тварини. Розвиток нанобезпеки та нанотоксикології не має бути другорядним, а першочерговим [15, 16, 31, 111, 112].

Теоретичні та практичні аспекти токсичності наноматеріалів вивчає нанотоксикологія, яка з'ясовує характер взаємодії наноструктур з біологічними системами, приділяючи особливу увагу токсикокінетиці, токсикодинаміці в

організмі людини та тварини [113-115]. Основним завданням нанотоксикологів має стати вивчення шляхів потрапляння наночастинок у ґрунт, повітря, воду, а також їх накопичення, перерозподіл та продукти їх розпаду [116, 117]. Наноструктури, зазвичай, легше вступають в хімічні реакції і тому здатні утворювати комплексні сполуки з раніше невідомими властивостями, що викликає ряд питань про їх біобезпеку [16, 79, 118].

1.2 Біологічна активність хрому та потенційні можливості застосування нанохрому цитрату у медичній практиці

Хром (Cr) – хімічний елемент відомий з початку ХІХ ст., який знаходиться в VI В групі побічної підгрупи із атомним номером 24 періодичної системи Д.І. Менделєєва. Відкритий Н. Вокеленом, пізніше М. Клапротом при дослідженні мінералу крокоїта (хромат свинцю). Назва «хром» («chrōma» грец. - забарвлення, колір) пов'язано з яскравим різноманітним забарвленням сполук цього металу.

Хром широко розповсюджений у природі. У навколишньому середовищі може знаходитись у повітрі ($<0,1$ мкг/м³), земній корі (90-200 мг/кг), морській воді (0,05-0,5 мкг/л). Відомо понад 20 хромовмісних мінералів, які зустрічаються у доквіллі як сполуки з іншими елементами, основні з яких є хроміт заліза, алюмохроміт, магнезіохроміт та ін. У тривалентній формі хром (Cr³⁺) знаходиться у ґрунтах (2-60 мг/кг), біологічних системах у формі гідроксокомплексів та продуктах харчування [119, 120]. Рослини з ґрунту засвоюють мало хрому (до 0,19 мг/кг вологої ваги) і не можуть достатньою мірою забезпечувати ним організм людини і тварин [121].

Сполуки хрому (оксиди і солі хромової кислоти) використовують в електричному та електронному обладнанні, у виробництві ферохрому та пігментів, гальванічному виробництві. Досить часто хром застосовують для створення корозієстійких покриттів (хромування), а також для отримання дзеркальних поверхонь, які не тускніють на повітрі (рефлектори). Сплави хрому використовують для виготовлення нагрівачів, пічної арматури [122, 123].

На сьогодні загально визнано, що лише нульовий-, ди-, три- і шестивалентний ступені окислення хрому (Cr^{6+}) мають біологічне значення, однак, ефекти Cr^{3+} та Cr^{6+} принципово різні і повинні розглядатися окремо. Дослідження останніх років довели, що Cr^{3+} є одним із важливих мікроелементів, необхідних для нормальної життєдіяльності людини і тварин [121, 124].

Мікроелементи – група хімічних елементів, які становлять <0,01 % маси тіла людини, входять до складу або здатні впливати на активність багатьох важливих ферментів, гормонів і вітамінів. Ефективність використання мікроелементів в організмі визначається рівнем збалансованості раціонів щодо поживних і біологічно активних речовин, ступенем засвоєння, депонуванням та взаємодією мікроелементів між собою, з іншими харчовими елементами в процесі всмоктування, транспорту та екскреції [125, 126].

Надходження Cr^{3+} до організму здійснюється з їжею. До продуктів із підвищеним вмістом цього мікроелементу відносять рибу, яловичу печінку, м'ясо птиці, яйця, пивні дріжджі, зернові, овочі та фрукти. Менша кількість хрому міститься у таких продуктах, як цукор-рафінад, рис, пшеничне борошно дрібного помелу та випечений із нього хліб [128, 129]. Використання посуду з нержавіючої сталі збільшує вміст хрому в їжі за рахунок вивільнення слідів даного мікроелемента зі сталі під час приготування їжі. В організмі дорослої людини міститься приблизно 0,4-6,0 мг Cr^{3+} , в сироватці крові 20 мкг/100 мл [121]. Основний шлях, яким мікроелемент потрапляє в організм – травна система. Всмоктування Cr^{3+} з травного каналу здійснюється шляхом слабкої дифузії в тонкій кишці, проте, фізіологічне засвоєння цього мікроелемента не перевищує 0,4-0,7%. Cr^{3+} , що абсорбується, розподіляється між органами і тканинами нерівномірно, його концентрація у нирках, печінці, селезінці, легенях, волоссі, щитоподібній залозі та кістках вища, ніж у плазмі крові [127, 129, 130]. Багато факторів впливають на засвоєння Cr^{3+} в організмі людини – а саме за участі аскорбінової кислоти відбувається відновлення хрому (VI) у нирках та печінці; вітаміни групи B підвищують абсорбцію Cr^{3+} в кишечнику; цинк і залізо покращують активність Cr^{3+} в організмі; карбонат кальцію зменшує всмоктування Cr^{3+} , що в свою чергу може

призвести до дефіциту даного мікроелемента [131, 132].

Екскреція Cr^{3+} з організму людини відбувається переважно нирками з сечею, невелика кількість – з потом, жовчю і грудним молоком. Частина Cr^{3+} , що не всмоктується (98-99%) виводиться із випорожненнями кишечника [121, 133, 134]. При вагітності, фізичному навантаженні у людей, особливо нетренованих, деяких захворюваннях (інфекційних, цукровому діабеті) та при різних стресових ситуаціях відбувається посилене виділення хрому з сечею [135, 136]. Встановлено, якщо в сечі Cr^{3+} майже не виявляють, а в крові його концентрація відносно висока (>20 мкг/%), то можна зробити висновок, що відбувається затримка хрому в організмі [133].

Добова потреба хрому для людини в середньому становить 50-200 мкг. За даними літератури, в людини існує певний ступінь насичення тканин організму мікроелементом Cr^{3+} , що залежить від віку, функціонального стану і підлягає добовій потребі. Вміст Cr^{3+} в органах і тканинах людини з віком знижується на 25-40%, а також під час вагітності [97, 132].

Біологічна роль Cr^{3+} пов'язана з його участю у вуглеводному, ліпідному та білковому обміні. Cr^{3+} підсилює дію інсуліну у складі низькомолекулярного органічного комплексу – фактора толерантності до глюкози (glucose tolerance factor, GTF) [20]. Біологічно активною формою Cr^{3+} в організмі є хромодулін (LMWCr) – олігопептид з молекулярною масою 1,5 кДа, який містить гліцин, цистеїн, глютамін і аспарагін [137]. Основним білком-носієм для Cr^{3+} є трансферин, протеїн сироватки крові з молекулярною масою 80 кДа, який зв'язує іони заліза за нейтрального і дещо лужного рН середовища на 30%, а решта - інші іони [138]. Деякі науковці вважають, що Cr^{3+} конкурує із залізом за зв'язування із трансферином, однак, існують різні думки щодо цього. При додаванні пацієнтам до харчового раціону Cr^{3+} в кількості 200 мкг/добу впродовж 8 тижнів встановлено незначне зменшення насичення залізом трансферину в організмі людини, і навпаки, є твердження, що зв'язування трансферином заліза, який конкурентно витісняє Cr^{3+} , може сприяти виникненню діабету у людини у разі спадкового гемохроматозу [139, 140].

Міграція трансферинових рецепторів з поверхні клітини в плазматичну мембрану є процесом, чутливим до впливу інсуліну – гормон активує їх рух від

везикул до плазматичної мембрани. Рецептори на поверхні клітини зв'язуються з насиченим металом трансферином та входять у клітини, де вивільняють Cr^{3+} у новоутворених везикулах. Вивільнені іони Cr^{3+} зв'язуються з апохромодуліном, утворюючи хромодулін, який діє як частина системи трансдукції сигналу інсуліну, оскільки він зв'язується з рецептором інсуліну, підтримує його активну конформацію, стимулює рецепторкіназну активність та ампліфікує сигнал гормону. При підвищенні рівня інсуліну збільшується швидкість цього процесу, а отже, активується транспорт Cr^{3+} із крові до інсуліночутливих клітин. Також показано, що Cr^{3+} підвищує зв'язування інсуліну на рецепторі плазматичної мембрани та активує гормон [141, 142]. При незбалансованому раціоні харчування знижується засвоєння хрому, підвищується рівень глюкози у крові, що може стати причиною хронічної втоми [131]. Cr^{3+} здатний зменшувати потяг до вживання солодких продуктів, чим знижує надлишкову масу тіла, особливо у хворих на ЦД і допомагає дотримуватися дієти № 9 з виключенням вуглеводів, що сприяє більш стійкій компенсації вуглеводного обміну [22]. Таким чином, Cr^{3+} як мікроелемент бере активну участь у вуглеводному обміні, впливаючи на активність інсуліну, дефіцит якого може призвести до ЦД.

Cr^{3+} як мікроелемент необхідний для нормального функціонування серцево-судинної системи. Він захищає судини від появи холестеринових відкладень, нормалізує артеріальний тиск, перешкоджає розвитку атеросклерозу, виникненню інфарктів та інсультів [143, 144]. Крім того, Cr^{3+} регулює процеси реплікації й транскрипції нуклеїнових кислот (РНК і ДНК), зберігаючи інформацію у генах у незмінному вигляді, активно впливає на експресію генетичної інформації у людей та тварин, що пов'язано з індукцією синтезу протеїну в ядрі і ядерною активацією хроматину [145].

Разом з йодом Cr^{3+} підтримує функціонування щитоподібної залози. У досліджах на щурах, показано, що додавання Cr^{3+} до харчового раціону стимулює функцію щитоподібної залози при дефіциті йоду, і навпаки, мікроелемент пригнічує її у тварин, які отримують достатню кількість йоду. Cr^{3+} також впливає на функціональну активність імунної системи і підвищує опірність організму до

захворювань. За дефіциту Cr^{3+} в організмі підвищується вміст кортикостероїдів у крові, які пригнічують імунну систему, що очевидно відбувається за опосередкованою дією цитокінів [146, 147]. Зменшення вмісту хрому в організмі спостерігається і у людей похилого віку [148]. Лабораторні тварини, які одержували препарати Cr^{3+} жили довше – в середньому 45 місяців порівняно з контрольною групою щурів, які жили 24 місяці. Оскільки, Cr^{3+} позитивно впливає на тривалість життя і процеси старіння американські вчені Cr^{3+} назвали «мікроелементом життя» [149, 150].

Cr^{3+} використовується при лікуванні вугрової висипки, зумовленої порушенням обміну інсуліну, зменшує вираженість хронічного головного болю, у комплексному лікуванні з вітаміном С знижує внутрішньоочний тиск при глаукомі [151].

У разі недостатності Cr^{3+} в організмі виникають порушення життєво важливих процесів та станів, симптоми яких подібні до тих, що спостерігаються при ЦД та серцево-судинних захворюваннях. В умовах дефіциту хрому в організмі знижується дія інсуліну, посилюється ліпідний обмін і виникає ожиріння [152]. Дефіцит хрому може спостерігатись і у здорових осіб, в підлітковому віці, у жінок у період вагітності та під час лактації. Середня кількість Cr^{3+} в грудному молоці матері становить 0,24 мкг/л, однак, немовлята, яких годують лише грудним молоком, отримують близько 0,2 мкг Cr^{3+} , що не забезпечує їхньої фізіологічної потреби в цьому мікроелементі [127]. Встановлено, що нестача Cr^{3+} може сприяти розвитку атеросклерозу, затримці росту, появі периферичної нейропатії, порушенню вищої нервової діяльності, зниженню імунітету, зменшенню тривалості життя, порушенню репродуктивної функції у чоловіків тощо [21, 153].

Разом з тим, слід пам'ятати, що в результаті діяльності людини у навколишнє середовище може надходити Cr^{6+} (хромовий ангідрид, хромова кислота, сульфат хрому та ін.), що створює особливу небезпеку для живого організму. Cr^{6+} може справляти негативний вплив на організм за рахунок конкуренції з Cr^{3+} . При виробництві хроматів, хромових пігментів, хромуванні і фарбуванні розпиленням, зварюванні металевих виробів, спалюванні палива, деревини, паперу утворюється Cr^{6+} . Хромат плюмбуму та хромат кальцію використовують як барвники для

фарбування шкіри, дихромат натрію і хромовоокислий барій – як інгібітори корозії, біхромат калію – для виробництва сірників, батарей, лакофарбових покриттів [154]. Значно зростає концентрація Cr^{6+} у шахтах при видобуванні хромової руди, виробництві рафінованого ферохрому. Шкідливий вплив на організм Cr^{6+} , зумовлений утворенням активних форм кисню під час відновлення Cr^{6+} у клітинах. Також при надлишку Cr^{6+} може розвиватись алергенний, нейротоксичний та канцерогенний ефекти [123, 155]. Від шляхів надходження Cr^{6+} в організм вирішується тактика лікування як гострої, так і хронічної інтоксикації [156]. У клінічній картині виділяють дві форми отруєння сполуками Cr^{6+} : легеневу та шлункову. При легеневій спостерігаються кашель (частіше сухий), бронхіт, бронхіальна астма, легенева недостатність, яка може поєднуватися з серцевою недостатністю внаслідок дистрофічних змін у міокарді та порушенням його скорочувальної здатності. При тривалому вдиханні сполук, які містять Cr^{6+} , зростає ризик розвитку злоякісних новоутворень у дихальних шляхах та легенях серед робітників хромових виробництв. При шлунковій формі спостерігаються диспепсичні розлади, гастрит, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки тощо [133].

Нашу увагу привернула органічна сполука хрому – НХЦ, яка отримана в НДІ нанобіотехнології та ресурсозбереження д.тех.н. В. Г. Каплуненком та к.тех.н. М. В. Косіновим (ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології», м. Київ) [157, 158]. 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. Поява нової сполуки викликала інтерес щодо її активності та перспектив використання у медичній практиці, зокрема при ЦД. Щодо біологічної активності наночастинок хрому, то в науковій літературі є лише поодинокі дані. Так, доведено позитивний вплив НХЦ на перебіг біохімічних процесів в організмі с/г тварин, що дало можливість авторам рекомендувати цю сполуку, як харчову добавку у ветеринарній практиці [26]. Інші дослідники спостерігали, що при додаванні до основного раціону малих доз наночастинок хрому зростає

середньодобовий приріст маси тіла щурів [17, 19].

Враховуючи біологічну цінність хрому як мікроелементу, науковий інтерес представляє дослідження наносполуки хрому на вуглеводний обмін, зокрема, цукрознижувальну дію поряд з вивченням його фармакологічної активності та токсикологічної характеристики.

Проблема ЦД, внаслідок високої поширеності та тяжкого перебігу захворювання, є однією із найактуальніших питань за кордоном і в Україні. Згідно з даними експертів ВООЗ та Міжнародної Діабетичної Федерації частота ЦД коливається від 1,5 до 4%, значно зростаючи у розвинутих країнах світу [2, 159]. В Україні показники захворюваності на ЦД щорічно зростають на 5-7% і становлять понад 2 млн хворих, серед них 438 тис. чоловіків та 605 тис. жінок віком 20-79 років. Це 310 тис. сільського та 734 тис. міського населення [160, 161]. Прогнозують, що до 2040 року чисельність таких хворих на ЦД зросте до 642 млн осіб [2].

ЦД – ендокринне захворювання, яке характеризується підвищеним рівнем глюкози у крові, недостатністю або відсутністю гормону інсуліну, що призводить до порушення всіх видів обміну речовин. Перебіг цієї недуги асоційований з іншими порушеннями, такими як, ураження внутрішніх органів та систем, ускладнення з боку серцево-судинної системи, психічних розладів, онкологічних захворювань тощо [162].

Наслідки ЦД впливають на тривалість і якість життя пацієнтів, а також ведуть до ранньої інвалідизації та смертності. Вагомими причинами поширення ЦД є урбанізація, збільшення відсотка людей з ожирінням, виникнення стресів, старіння населення, малорухливий спосіб життя та вплив харчового раціону, що містить приховані жири та вуглеводи [1, 163]. Групу ризику можуть становити особи з: надмірною масою тіла і ожирінням; віком понад 40 років; діабетом у сімейному анамнезі; патологією вагітності; атеросклерозом, артеріальною гіпертензією (АГ), ішемічною хворобою серця (ІХС), порушенням мозкового кровообігу; хронічними захворюваннями печінки, підшлункової залози, нирок; дифузним токсичним зобом, акромегалією, феохромоцитомою [164]. Крім того, неконтрольований прийом

препаратів глюкокортикоїдів, пероральних контрацептивів, сечогінних засобів тіазидного ряду можуть також призвести до розвитку ЦД.

За класифікацією ВООЗ (1999 р.) розрізняють два основних типи захворювання: ЦД 1 типу та ЦД 2 типу. При цьому на ЦД 1 типу припадає 10-15%, а на ЦД 2 типу – 85-90% всіх випадків діабету в світі [1, 164].

ЦД 1 типу – хронічне автоімунне захворювання, при якому розвивається абсолютний дефіцит інсуліну внаслідок гіпофункції β -клітин острівців Лангерганса. Цей тип ЦД характерний для дитячого (50%) та підліткового віку, пускову роль в якому відіграє вірусна інфекція (сезонні вірусні інфекції, краснуха, кір, вітряна віспа тощо) [165, 166]. На тлі генетичної схильності вищезгадані захворювання активують імунокомпетентні клітини, збільшують біосинтез цитокінів, циклооксигенази, оксиду азоту, простагландинів, що супроводжується деструкцією підшлункової залози, внаслідок чого і розвивається автоімунний ЦД [167].

ЦД 2 типу – гетерогенне захворювання, в основі якого лежить інсулінорезистентність та дисфункція β -клітин підшлункової залози. Головну роль у патогенезі ЦД 2 типу відіграє інсулінорезистентність (85%). Результатом цього є розвиток компенсаторної гіперінсулінемії та гіперглікемії, що призводить до збільшення надходження глюкози в клітини, зниження чутливості та блокада інсулінових рецепторів. За рахунок гіперінсулінемії глюкоза та жир накопичуються в жирових депо і як наслідок розвивається ожиріння [168-170].

Основною метою лікування ЦД є компенсація порушень вуглеводного обміну, а саме усунення таких метаболічних розладів, як дисліпідемія, периферична інсулінорезистентність, зниження толерантності до глюкози [171]. Для лікування ЦД з замісною метою використовують інсулін [172-174] та синтетичні гіпоглікемічні пероральні препарати різні за хімічною будовою та механізмом дії. Пероральні гіпоглікемічні засоби поділяються на: похідні сульфонілсечовини – карбутамід, толбутамід, глібенкламід (манініл), гліквідон (глюренорм), гліклазид (діабетон); бігуаніди – метформін (сіофор), глібутид (адебіт, буформін); різної будови – глюкобай (акарбоза), ізодибут [175-177].

Згідно з наказом МОЗ України № 1118 «Про затвердження та впровадження

медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» від 21.12.2012 р. препаратами першої лінії при ЦД 2-го типу є метформін та препарати сульфонілсечовини. Метформін – антидіабетичний пероральний препарат, дія якого характеризується зниженням вироблення глюкози в печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу через послаблення засвоєння лактату в печінці та гальмування сигнального шляху глюкагону. Крім того, метформін поліпшує захоплення та утилізацію глюкози у м'язах за рахунок збільшення чутливості до інсуліну, а також затримує всмоктування глюкози в кишечнику [178-180].

Важливу роль у патогенезі ЦД відіграє також нестача есенціальних мікроелементів (хром, цинк, марганець, ванадій), які беруть безпосередню участь у регуляції вуглеводного обміну [125-129]. За умов їх дефіциту значно погіршується клінічний перебіг ЦД, оскільки, при осмотичному діурезі відбувається посилена екскреція їх із сечею, знижується адсорбція елементів у кишечнику, що вимагає негайної корекції мінерального обміну та введення до організму пацієнта необхідних мікроелементів [19].

Дослідниками встановлено тісний зв'язок між дефіцитом хрому в організмі людини та виникненням ЦД [24, 134]. Так, при ЦД виявлено знижений рівень хрому на 33-37% у крові, волоссі, тканинах порівняно із здоровими людьми [128, 181]. Дефіцит хрому в організмі зумовлює ряд порушень у метаболічних процесах, які характеризується зниженням чутливості до інсуліну [182].

Велике значення надають розробці методів усунення дефіциту Cr^{3+} . Оскільки, Cr^{3+} не синтезуються в організмі, нормальний перебіг біохімічних процесів і функціонування всього організму, в цілому прямо залежить від його надходження ззовні. Зокрема, поповнення цього мікроелемента аліментарним шляхом не завжди можливе, тому дієтичні добавки (ДД), до складу яких входить Cr^{3+} , знайшли широке застосування в клінічній практиці.

В Україні, на жаль, ще не розроблені норми споживання Cr^{3+} для людини і тварини, проте, на фармацевтичному ринку України вже присутні хромовмісні ДД: «Хром Активний», «Ананас із зеленим чаєм+Хром» (Україна); «Хром Хелат»,

«Солгар піколінат хрому» (США); «Інсувіт» (Великобританія); «Хромвітал+» (Ірландія). Як добавки Cr^{3+} використовують у вигляді неорганічних (хлорид хрому) та органічних сполук (цитрат хрому, піколінат хрому, нікотинат хрому, пропіонат хрому, метіонат хрому), а також у вигляді хромовмісних дріжджів [127]. Органічні сполуки Cr^{3+} легше всмоктуються і краще засвоюються організмом (10-29%), порівняно з неорганічними (0,5-2,0%), абсорбція хлориду хрому у дозі 1,0 мкг/добу в дорослої людини становить 0,4%, а з піколінату хрому – 2-3% [141]. Загалом, додавання хромовмісних ДД до харчового раціону тварин та людей показало ефективність добавок з метою покращання чутливості до інсуліну, а також ліпідного та протеїнового профілю крові [143, 183].

Таким чином, наведені дані свідчать про широке впровадження результатів дослідження з нанонауки в галузі медицини та нанофармакології. Актуальним напрямком інтенсифікації досліджень з питань нанофармакології є пошук нових ефективних, безпечних та економічно вигідних нанопрепаратів для профілактики, діагностики та лікування різних захворювань. Зацікавленість у розробці препаратів на основі нанометалів постійно зростає, що пов'язано із фармакологічними властивостями біометалів на нанорозмірному рівні. Перспективними наноструктурами можуть бути і наночастинки хрому. Однак, фармакологічні та токсикологічні властивості органічної сполуки хрому – НХЦ, отриманої методом нанотехнології не достатньо вивчені. Тому, проведення таких досліджень дозволить встановити токсикологічні та фармакологічні властивості НХЦ для експериментального обґрунтування доцільності подальших досліджень з метою створення на його основі лікарського засобу з протидіабетичною активністю.

Публікації, у яких висвітлені матеріали даного розділу:

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. (Самостійно проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури, підготовлено статтю до друку).

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Важливим етапом на шляху розробки та створення нових препаратів є проведення комплексу доклінічних досліджень, які передбачають вивчення токсикологічних та фармакологічних властивостей нових сполук. Дослідження гострої токсичності є одним із найбільш інтегральних показників, саме токсикологічна характеристика сполуки дає інформацію щодо класу її токсичності, передбачає необхідність визначення середньосмертельної дози (DL_{50}), особливостей поведінки, стану вегетативних функцій впродовж певного періоду спостереження після одноразового введення в організм тварини [184].

У роботі було досліджено органічну наносполуку хрому – НХЦ, отриману шляхом електроімпульсної аквананотехнології 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.

Експерименти проводили на білих статевозрілих лабораторних щурах масою 150–270 г, віком 2,5–3,0 місяці та кролях обох статей породи Шиншила масою 3,0–4,5 кг, віком 4,0–5,0 місяців. Щурів утримували у стандартних умовах віварію Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» за температури повітря 20–24°C та відносної вологості 50–55%, природному світловому режимі «день-ніч». Кролів – у віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (досліджували вплив НХЦ на діяльність серця та стан гемодинаміки). Відібрані здорові тварини проходили акліматизацію впродовж 7 діб [184].

Усі експерименти проведені згідно 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.).

У залежності від поставлених мети і завдань розподіл тварин за серіями експериментів наведений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Групи експериментів	Кількість та вид тварин
1	2
Визначення гострої токсичності НХЦ за різних шляхів уведення	96 щурів
Дослідження НХЦ за умов тривалих уведень в організм	32 щури
Встановлення впливу НХЦ на діяльність серця та стан гемодинаміки	12 кролів
Дослідження впливу тіотриазоліну на стан оксидантно/антиоксидантного балансу за різних доз (DL ₀ , DL ₅₀) НХЦ	60 щурів
Вивчення коригувального впливу тіотриазоліну на виживаність тварин за умов високих доз НХЦ	36 щурів
Вивчення впливу НХЦ на рівень цукру в крові тварин за умов норми та патології	84 щури
Дослідження впливу НХЦ на екскреторну функцію нирок у інтактних тварин	24 щура
Оцінка впливу НХЦ на антитоксичну функцію печінки у інтактних тварин	32 щура

Вивчення гострої токсичності НХЦ досліджували за різних шляхів уведення (в/ш, в/очер., в/в) за експрес-методом визначення середньооефективної дози та її

похибки [185]. Кількість піддослідних тварин та рівнів доз регламентувалась обраним методом (табл. 2.2).

Таблиця 2.2.

Дози нанохрому цитрату при експериментальному вивченні гострої токсичності за різних шляхів уведення (за методом В. Б. Прозоровського [185])

Умови досліджу	Дози НХЦ, мг/кг
Внутрішньошлункове введення	
Щури (самці/самки)	1,0; 5,01; 10,0; 20,0; 31,6; 39,8; 50,1; 63,1; 79,4; 100.
Внутрішньоочеревинне введення	
Щури (самці/самки)	1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,16; 3,98; 5,01; 6,31.
Внутрішньовенне введення	
Щури (самці/самки)	1,0; 1,26; 1,58; 2,0; 2,5; 3,16.

Гостру токсичність досліджували на тлі одноразового внутрішньошлункового та парентерального введення НХЦ. У шлунок сполуку вводили за допомогою металевого зонду. За ніч до введення НХЦ для звільнення вмістимого шлунка тварин позбавляли їжі при вільному доступі до води. У випадку, коли об'єм рідини перевищував 5 мл, використовували НХЦ вищої концентрації (1000 мг/л) і вводили в шлунок дрібно впродовж доби [184]. Парентерально сполуку вводили в/очер. та в/в. Для в/в уведення тваринам нагрівали хвіст у теплій воді для досягнення ефекту вазодилатації і здійснювали одноразове уведення НХЦ у хвостову вену. Контрольним тваринам в аналогічному об'ємі, що і дослідним, вводили воду для ін'єкцій (ФФ «Здоров'я», Україна) або ізотонічний розчин натрію хлориду (ФФ «Інфузія», Україна).

Після введення розчину НХЦ за тваринами вели спостереження впродовж 14 діб. Звертали увагу на зовнішній вигляд, поведінку, стан шерсті, ставлення до корму, ритм та частоту дихання, час виникнення та прояв інтоксикації, її важкість,

перебіг, час загибелі тварин. У перші три години спостереження вели постійно, у наступні три – погодинно, далі – щодобово. Масу тіла тварин реєстрували перед уведенням сполуки та на 7-у і 14-у добу. Знеживлювали тварин під легким ефірним наркозом одномоментною декапітацією, проводили розтин та макроскопічний огляд внутрішніх органів.

Упродовж експерименту здійснювали реєстрацію та підрахунок загиблих тварин у кожному з рівнів доз. На основі отриманих даних і за допомогою таблиць відповідно до методу В. Б. Прозоровського [185] розраховували значення DL_{50} зі стандартною помилкою. При встановленні класу гострої токсичності з урахуванням граничних рівнів доз користувалися токсикологічною класифікацією К. К. Сидорова та Н. С. Hodge, L. H. Sterner [186, 187].

При тривалих уведеннях НХЦ упродовж 14 діб тваринам щоденно в/очер. вводили сполуку в дозах: 0,04; 0,11; 0,22 мг/кг, що становлять 1; 2,5; 5% від DL_{50} [188, 189]. Тваринам контрольної групи в аналогічному об'ємі, що і дослідним, вводили воду для ін'єкцій.

Стежили за поведінкою тварин, реєстрували зміни маси тіла (приріст, зменшення). У токсикологічних дослідженнях серед інших інтегральних показників функціонального стану організму, для виявлення органів-мішеней використовували не тільки показники маси тіла, а й масові коефіцієнти внутрішніх органів [184]. Для цього на 14 добу тварин під легким ефірним наркозом знеживлювали одномоментною декапітацією, вилучали органи (печінка, нирки, серце, легені, селезінка, підшлункова залоза), зважували на торсійних терезах і вираховували за формулою 2.1:

$$K_m = \frac{m}{M} \times 100\%, \quad (2.1)$$

де K_m – відносна маса органу, %;

m – маса органу, г;

M – маса тварини, г.

Вплив НХЦ на показники крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, ШОЕ),

яку забирали у тварин із хвостової вени, досліджували за загальноприйнятими методиками [190].

Для патоморфологічних досліджень шматочки вилучених органів (печінка, нирки, серце, легені, селезінка, підшлункова залоза) фіксували у 10%-му розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у батареї висхідних спиртів та заливали у парафін. Парафінові зрізи (5 мкм завтовшки) після депарафінізації фарбували гематоксиліном і еозином загально визнаним способом [191]. На зрізах підшлункової залози підраховували кількість та розподіл за розміром панкреатичних острівців Лангерганса та клітинний їх профіль [192]. Препарати вивчали у світлооптичному мікроскопі ЛЮМАМ-Р8. Цифрові фотокопії зображення отримували за допомогою мікроскопа та цифрового апарата Olympus С 740UZ.

Вивчення впливу НХЦ на діяльність серця та стан гемодинаміки проводили на кролях [193]. Тварин було поділено на дві групи. Дослідним (7 кролів) в/в вводили розчин НХЦ, контрольним (5 кролів) – еквівалентний за об'ємом 0,9 % розчин натрію хлориду. Дослідження показників кардіогемодинаміки проведено на тлі уретанового наркозу (1 г/кг, 50% розчин, в/м). Контрольним і дослідним тваринам робили катетеризацію лівого шлуночка (ЛШ) серця і стегнової артерії, накладали електроди у трьох стандартних відведеннях і в гострому експерименті за допомогою приладу HP Viridia Component Monitoring System фірми «Hewlett Packard» (США) реєстрували електрокардіограму та параметри кардіогемодинаміки: максимальний тиск у лівому шлуночку (P_{\max} ЛШ, мм рт. ст.), систолічний артеріальний тиск (AT_c , мм рт. ст.), частоту серцевих скорочень (ЧСС, уд./хв). Хвилинний об'єм крові (ХОК, мл/хв) ідентифікували за допомогою методу термодилуції [194]. На основі отриманих даних розраховували за формулами: УОК (2.2), СІ (2.3), СпІ (2.4), ДС (2.5), ЗПО (2.6), РІЛШ (2.7) та РУІЛШ (2.8).

$$УОК = \frac{ХОК}{ЧСС}, \quad (2.2)$$

де УОК – ударний об'єм крові, мл;

ХОК – хвилинний об'єм крові, мл/хв;

ЧСС – частота серцевих скорочень, уд./хв.

$$CI = \frac{ХОК}{ПТ}, \quad (2.3)$$

де CI – серцевий індекс, мл/(м²•хв);

ХОК – хвилинний об'єм крові, мл/хв.;

ПТ – поверхня тіла кролика, $0,125\sqrt[3]{(\text{вага тіла})}^2$.

$$CI_I = \frac{УОК}{ПТ}, \quad (2.4)$$

де CI_I – систолічний індекс, мл/м²;

УОК – ударний об'єм крові, мл;

ПТ – поверхня тіла кролика, $0,125\sqrt[3]{(\text{вага тіла})}^2$.

$$ДС = \frac{ХОК}{60}, \quad (2.5)$$

де ДС – дебіт серця, мл/с;

ХОК – хвилинний об'єм крові, мл/хв.;

60 – секунд.

$$ЗПО = \frac{САТ \times 1332}{ДС}, \quad (2.6)$$

де ЗПО – загальний периферичний опір судин, дин/(с•см⁻⁵);

САТ – системний артеріальний тиск;

1332 – коефіцієнт для перерахунку мм.рт.ст. в дин/(с•см⁻⁵);

ДС – дебіт серця, мл/с.

$$РІЛШ = CI \times АТ \times 0,0135, \quad (2.7)$$

де РІЛШ – робочий індекс лівого шлуночка, $\text{кгм}/(\text{м}^2 \cdot \text{хв})$;
 СІ – серцевий індекс, $\text{мл}/(\text{м}^2 \cdot \text{хв})$;
 АТ – артеріальний тиск, мм.рт.ст. ;
 0,0135 – константа.

$$\text{РУІЛШ} = \text{СІ} \times \text{АТ} \times 0,0135, \quad (2.8)$$

де РУІЛШ – робочий ударний індекс лівого шлуночка, $\text{кгм}/\text{м}^2$;
 СІ – систолічний індекс, $\text{мл}/\text{м}^2$;
 АТ – артеріальний тиск, мм.рт.ст. ;
 0,0135 – константа.

Дослідним тваринам у крайову вушну вену повільно струминно вводили розчин НХЦ, а контрольним тваринам - 0,9% розчин NaCl за схемою (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Схема експерименту зі встановлення впливу нанохрому цитрату на системну та кардіогемодинаміку в гострому досліді у кролів

Час від першого введення, хв.	Нанохрому цитрат, n=7		Контроль, n=5
	Разова доза, мг/кг	Сумарна доза, мг/кг	
1	2	3	4
0	0,9	0,9	0,9% р-н NaCl
30	-	-	-
35	2,7	3,6	0,9% р-н NaCl
65	-	-	-
70	2,7	6,3	0,9% р-н NaCl
85	-	-	-

1	2	3	4
100	-	6,3	-
130	-	6,3	-

Примітки:

1. Разова доза – однократна доза при в/в введенні;
2. Сумарна доза – загальна доза, сума всіх попередніх разових доз;
3. n – кількість тварин у групі.

Початкова доза НХЦ становила 0,9 мг/кг. Через кожні два наступні 30 хв періоди тваринам вводили сполуку в дозі втричі вищій (2,7 мг/кг), кінцева сумарна доза НХЦ при фракційному введенні склала 6,3 мг/кг. Після введення НХЦ у тварин реєстрували показники гемодинаміки через 30 хв, а після останнього – через 15, 30 та 60 хв. Тваринам контрольної групи, які теж знаходилися в стані уретанового наркозу, через аналогічні проміжки часу вводили 0,9% розчин NaCl в об'ємах еквівалентних до об'єму НХЦ. Зміни показників кардіо- та гемодинаміки у дослідних тварин порівнювали з вихідним рівнем до введення НХЦ, а також з показниками контрольних тварин.

Стан оксидантно/антиоксидантного балансу у щурів вивчали за умов багаторазового (14 діб) в/ш введення НХЦ у дозі 0,01 мг/кг. Тварини контрольної групи отримували дистильовану воду без вмісту хрому. В еритроцитах крові визначали вміст ТБК-АП [195]. У плазмі крові визначали загальну антиоксидантну активність [196], ОМБ [197] та вільних SH-груп [198]. У інших серіях дослідів вивчали стан оксидантно/антиоксидантного балансу за умов одноразового в/очер. введення високих доз НХЦ (DL_0 , DL_{50}), що відповідно становлять 3; 4,47 мг/кг.

З огляду на дозозалежний вплив НХЦ на стан про- та антиоксидантної систем організму, одним із шляхів підвищення безпечності застосування НХЦ доцільним може бути призначення речовин-коректорів з метаболітотропною дією, до яких, зокрема, відноситься вітчизняний антиоксидантний лікарський засіб тіотриазолін,

який має високу біологічну активність і низьку токсичність. Через 2 год після введення НХЦ для корекції його токсичності 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 [199]. На наступний день проводили біохімічні дослідження, біосубстратами для яких слугували кров та печінка тварин. В еритроцитах крові визначали вміст ТБК-АП за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [195], вміст відновленого глутатіону (Г-SH) титрометричним методом [200] та активність каталази (КТ) [201]. У плазмі крові визначали АОА, вміст ОМБ [197] та вільних SH-груп [198]. Гомогенати печінки (5%) тварин готували на холоді на 50 мМ трис-НСІ-буфері (рН=7,4). У постядерних супернатантах гомогенатів визначали вміст ТБК-АП, Г-SH, ОМБ та активність КТ. Вивчено коригувальний вплив тіотриазоліну на виживаність тварин за умов токсичної дії НХЦ в дозах: 3; 4,47 мг/кг. Через 2 год після одноразового в/очер. введення сполуки для корекції токсичності з лікувально-профілактичною метою тваринам в/очер. вводили тіотриазолін упродовж 7 діб в дозі 100 мг/кг [199]. Результати виживаності дослідних тварин порівнювали з отруєними НХЦ (неліковані). За тваринами спостерігали впродовж 14 діб після введення НХЦ. Звертали увагу на зовнішній вигляд, поведінку, ритм та частоту дихання, ставлення до їжі, час виникнення та прояви інтоксикації, її перебіг, час загибелі тварин.

На етапі скринінгових досліджень цукрознижувальний ефект НХЦ досліджували після одноразового його введення щурам в широкому діапазоні доз, що різняться в понад 20 разів [184]. НХЦ вводили тваринам в/очер. в дозах 0,22; 0,11; 0,04; 0,02; 0,01 мг/кг, що відповідно складають 5; 2,5; 1; 0,5; 0,25% від DL_{50} при в/очер. введенні. В інших серіях гіпоглікемічну активність досліджували після тривалого (14 діб) в/очер. та в/ш введення НХЦ в аналогічних дозах. Найвиразніший гіпоглікемічний ефект виявлено в дозі 0,01 мг/кг як в умовно-ефективній, як за одноразового та тривалого введення.

Модель експериментального ЦД відтворювали у 18-місячних щурів-самців підшкірним введенням дексаметазону (розчин для ін'єкцій 4 мг/мл, KRKA, Словенія) в дозі 0,125 мг/кг маси тіла впродовж 14 діб [202]. Як препарат порівняння використовували гіпоглікемічний засіб метформін САНДОЗ (табл.

500 мг, в/о, Польща), який у вигляді водної суспензії вводили тваринам в/ш через зонд у дозі 200 мг/кг [203]. 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. Проби крові для аналізу брали у щурів через 2 год після введення НХЦ. На 14 добу тварин виводили з досліду одномоментною декапітацією під легкою ефірною анестезією, забирали кров для визначення основних показників вуглеводного, ліпідного, білкового обмінів та стану біомембран еритроцитів.

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 дослідження) в порівнянні з референс-препаратом метформіном. Для оцінки інсулінорезистентності (IR) використовували математичну модель інсулін-глюкозного зв'язку Homeostasis Model Assessment (НОМА) [184]. Концентрацію глюкози визначали в крові за допомогою портативного глюкометра (Accu-Chek Active New, Німеччина) в зібраній з хвостової вени крові, рівень 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) [204] розраховували за формулою 2.9:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{інсулін (мкОд/мл)}}{22,5}, \quad (2.9)$$

де НОМА-IR – індекс інсулінорезистентності;
22,5 – константа.

Показники ліпідного та білкового обміну визначали фотоколориметрично за допомогою стандартних наборів («Реагент» та НВП «Філісіт-діагностика», Україна):

вміст загального білірубіну, креатиніну, загального білку, альбуміну, сечовину, сечову кислоту, загальні ліпіди, загальний холестерин, ЛПВЩ [205]. Із біохімічних методів дослідження функції мембран еритроцитів найбільшого поширення отримали ті, що пов'язані з виявленням їх гемолізу під впливом різних літичних агентів. Із багатьох існуючих методів дослідження ОРМЕ [206] ми використали метод сечовинного гемолізу [205]. Принцип методу базується на виявленні відмінностей осмотичної стійкості еритроцитів у залежності від різного об'ємного вмісту ізотонічних розчинів сечовини (0,3 моль/л) і натрію хлориду (0,15 моль/л) в суміші. Готували серію розведень у порядку збільшення концентрації сечовини. У 7 центрифужних пробірок наливали по 5 мл суміші розчинів сечовини різної концентрації, додавали по 0,1 мл еритроцитів, перемішували, центрифугували впродовж 10 хв при 1500 об/хв в центрифугі ОПН-3. Оптичну густину центрифугату по відношенню до дистильованої води вимірювали фотокolorиметрично при зеленому світлофільтрі (540 нм). Розрахунок результатів виражали у відсотках приймаючи вміст 7-ої пробірки (вихідний розчин сечовини) за 100% гемоліз. Ступінь гемолізу (%) у кожній пробірці розраховували по відношенню до оптичної щільності еталону (вмісту 7 пробірки).

Екскреторну функцію нирок досліджували на інтактних тваринах після тривалого (14 діб) в/очер. введення сполуки у зростаючих дозах – 0,25%, 0,5% та 1% від DL_{50} , що відповідно становлять, 0,01; 0,02; 0,04 мг/кг. Через 30 хв після останньої ін'єкції контрольним і дослідним тваринам робили водне навантаження, що сприяє не тільки форсуванню діурезу, але й дає можливість інтегративно оцінити функції судинно-клубочкового апарату, проксимального і дистального сегментів нефрону [207]. Для створення умов водного діурезу тваринам за допомогою металевго зонда вводили в шлунок підігріту ($37^{\circ}C$) дистильовану воду в об'ємі 5% від маси тіла, потім розсаджували в індивідуальні клітки і збирали сечу впродовж 2 годин. Знеживлювали тварин одномоментною декапітацією під легкою ефірною анестезією. 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 [208], концентрацію

білка в сечі – фотоколориметрично за реакцією з сульфосаліциловою кислотою [209], 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 ендogenous креатиніну [208].

Вплив НХЦ на детоксикуючу функцію печінки [184] досліджували на тлі тривалого (14 діб) в/очер. уведення 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. Тривалість сну-наркозу реєстрували у секундах по знаходженню тварин у бічному положенні (від втрати рефлексу перевертання до його відновлення). Зміну тривалості барбітурового сну-наркозу під впливом НХЦ (скорочення, подовження) оцінювали як здатність сполуки підвищувати чи знижувати детоксикуючу функцію печінки.

Статистична обробка результатів. 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.

РОЗДІЛ 3

ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ НАНОХРОМУ ЦИТРАТУ ЗА РІЗНИХ ШЛЯХІВ ТА РЕЖИМІВ УВЕДЕННЯ

3.1 Вивчення гострої токсичності нанохрому цитрату за різних шляхів уведення

Гостру токсичність НХЦ досліджували на щурах обох статей після одноразового введення різними шляхами: внутрішньошлунковому та парентеральному (в/очер., в/в) за експрес-методом визначення середньооефективної дози та її похибки [185]. Спостереження за тваринами вели згідно з методичними рекомендаціями [184] впродовж 14 діб після введення сполуки. Результати дослідження гострої токсичності НХЦ за різних шляхів введення наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Результати дослідження гострої токсичності нанохрому цитрату у щурів (за методом В. Б. Прозоровського [185])

Група тварин	Маса тіла, г	Доза, мг/кг	Ефект (кількість тварин, що загинули/кількість тварин у групі)	DL ₅₀ , мг/кг
1	2	3	4	5
Внутрішньошлункове введення				
I	150,0	31,6	0/2	65 (28,32÷100,4)
II	160,0	39,8	0/2	
III	160,0	50,1	0/2	
IV	180,0	63,1	2/2	
V	210,0	79,4	1/2	
VI	210,0	100	2/2	
Внутрішньоочеревинне введення				
I	150,0	2,0	0/2	4,47 (3,12÷5,96)
II	150,0	2,5	0/2	
III	170,0	3,16	0/2	
IV	170,0	3,98	0/2	
V	180,0	5,01	2/2	

1	2	3	4	5
VI	180,0	6,31	2/2	
Внутрішньовенне введення				
I	170,0	1,0	0/2	1,63 (1,09÷2,27)
II	220,0	1,26	0/2	
III	170,0	1,58	1/2	
IV	180,0	2,0	2/2	
V	180,0	2,5	2/2	
VI	180,0	3,16	2/2	

При введенні низьких доз НХЦ *в/ш* поведінкова реакція тварин не відрізнялася від контрольних. У токсичних дозах спостерігали гіподинамію, утруднення дихання з уповільненою частотою дихальних актів, зниження апетиту. Загибель тварин відбувалася на 3–5 добу після введення сполуки на тлі виразного пригніченого стану. При розтині у щурів макроскопічно виявлено повнокрів'я легень, кишківника та шлунку.

Оскільки, у процесі скринінгу безпеки біологічно активних сполук на етапі вивчення гострої токсичності, крім *в/ш* шляху введення, перевагу надають парентеральним способам [210] у подальшому гостру токсичність досліджували при введенні НХЦ щурам *в/очер.* та *в/в.*

Після *в/очер.* введення НХЦ в різних дозах також спостерігалось у різній мірі порушення дихання, зниження рухової активності тварин, стійке витягування задніх кінцівок з вигинанням тулуба, що свідчило про ймовірну подразнювальну дію ін'єкційного розчину. Періодично виникали короткотривалі клонічні судоми. Падіж тварин відбувався швидше, ніж після *в/ш* введення (на 2–3 добу) на тлі загального пригнічення. При розтині тварин, які загинули макроскопічно спостерігалось повнокрів'я легень, очеревини та кишківника.

Після *в/в* введення навіть низьких доз НХЦ реакція у тварин була миттєвою – виникало короткотривале збудження, тахіпное. Після введення сублетальних та летальних доз спонтанна рухова активність зростала, прискорювалось поверхневе дихання, виникали напади судом. У тварин помітними були ознаки ціанозу: синюшність ротової порожнини, хвоста та подушечок лапок. Тварини гинули у

перші 3-5 хв після уведення смертельних доз сполуки при нападі клонічних судом. При розтині тварин спостерігалось повнокрів'я лише легень. У тварин, що вижили, рухова та харчова поведінка відновлювалася, як і за інших шляхів уведення (в/ш, в/очер.) впродовж першої доби. Незалежно від шляху введення, маса тіла тварин на третю, сьому і чотирнадцяту добу прогресивно зменшувалася, виразніше після введення більших доз.

Отже, картина гострого отруєння щурів НХЦ характеризується ознаками депримуючого впливу на ЦНС. Причиною смерті тварин, ймовірно, є пригнічення життєво важливих центрів довгастого мозку, зокрема, дихального. Виразність, час настання ознак отруєння чи смерті залежать від дози НХЦ та шляху введення в організм. При в/ш введенні НХЦ менш токсичний, ніж при в/в (рис. 3.1).

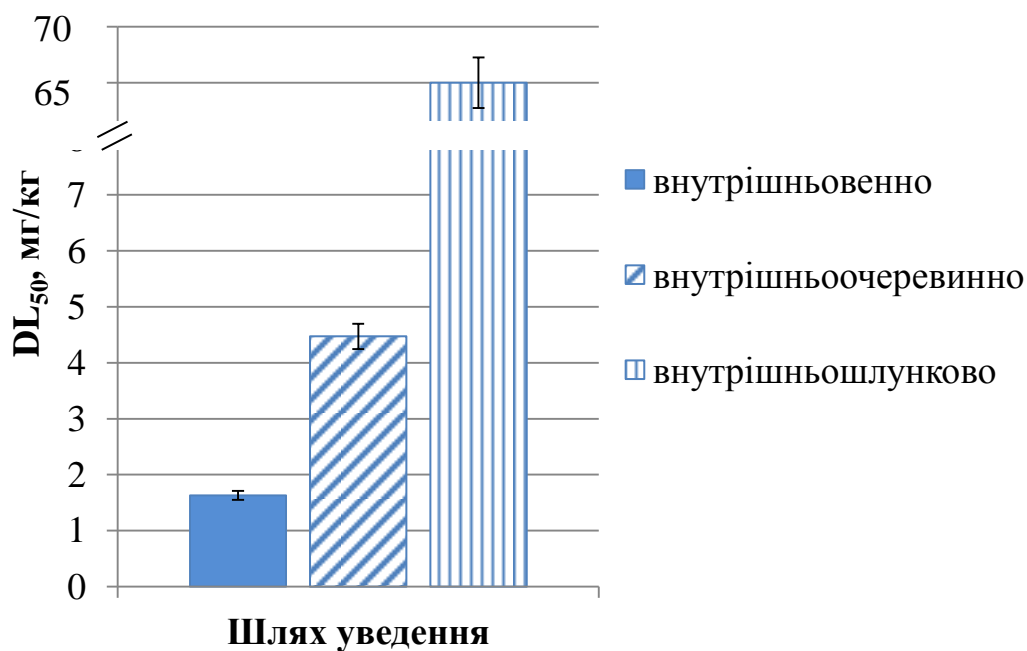


Рис. 3.1 Порівняльна токсичність нанохрому цитрату за показниками DL_{50} в залежності від шляхів уведення в організм щурів.

За показником DL_{50} при в/очер. шляху ведення токсичність НХЦ порівняно з в/ш вища у 14,5 разу, а при в/в – у 39,9 разу (табл. 3.1).

На підставі отриманих даних 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.

3.2 Дослідження безпеки тривалого введення нанохрому цитрату в організм тварин в умовах підгострого досліду (14 діб)

3.2.1 Вплив тривалого введення нанохрому цитрату на загальний стан, масу тіла та масові коефіцієнти внутрішніх органів тварин

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) [211]. За 14 діб сумарна доза НХЦ склала 0,56; 1,54; 3,08 мг/кг. А якщо врахувати, що DL_{50} при одноразовому в/очер. введенні становить 4,47 мг/кг ($3,12 \div 5,96$), то отримана тваринами курсова доза НХЦ значно нижча від DL_{50} – відповідно, в 8 та 1,5 разу.

При тривалому введенні тваринам НХЦ у дозах 0,04; 0,11 мг/кг рухова активність, харчова поведінка і частота дихання суттєво не відрізнялися від показників контрольних тварин, яким в аналогічному об'ємі, що і дослідним, вводили воду для ін'єкцій. У дозі 0,22 мг/кг спостерігалось зниження апетиту, виразніше пригнічення рухової активності та утруднення дихання зі сповільненою частотою дихальних актів, проте, при 100% виживаності тварин.

Контроль за динамікою маси тіла тварин (рис. 3.2) засвідчив, що за 14 діб при щоденному введенні НХЦ у дозі 0,04 мг/кг спостерігається незначне збільшення приросту маси тіла, яке суттєво не відрізняється від контрольних тварин. Оскільки, кінцева маса тіла щурів порівняно з вихідною зросла на $24,4 \pm 1,89$ г проти $21,9 \pm 1,48$ г в контролі. При дозі в 2,5 рази вищій від 0,04 мг/кг (0,11 мг/кг, 2,5% від DL_{50}) зростання маси тіла уповільнилось. Якщо порівняти приріст маси тіла тварин, яким вводили НХЦ ще в більшій дозі (0,22 мг/кг), то кінцева маса тварин за 14 діб зросла лише на $10,2 \pm 3,89$ г, що в 2,4 рази менше ($p < 0,05$), ніж при введенні НХЦ в дозі 0,04 мг/кг.

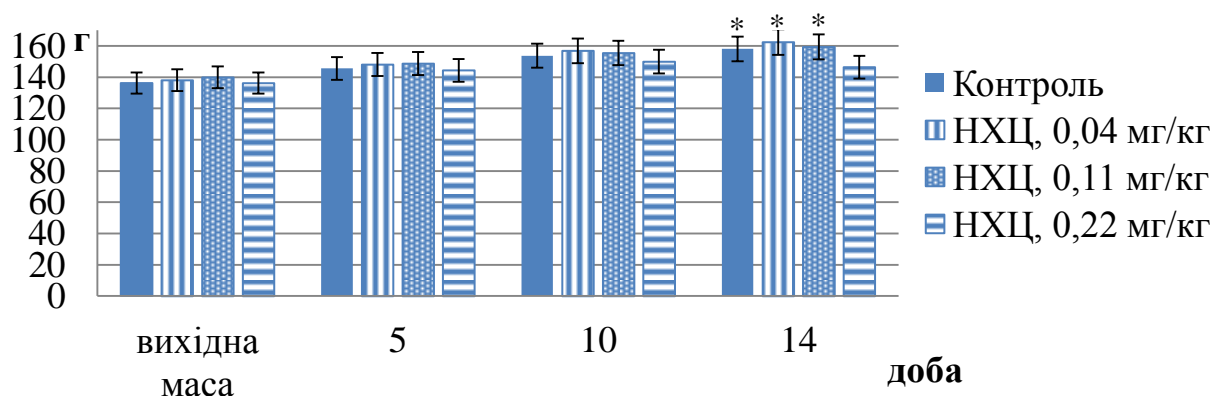


Рис. 3.2 Вплив нанохрому цитрату на динаміку зміни маси тіла щурів (г) за тривалого (14 діб) введення, n=8.

Примітки.

- 1.* – різниця вірогідна порівняно з вихідною масою;
2. n – кількість тварин у групі.

Аналізуючи приріст маси тіла тварин за дії НХЦ в різних дозах, слід зазначити, що порівняно з контрольними тваринами, у яких за 14 діб приріст маси тіла склав 16,1%, при дозі 0,04 мг/кг маса тіла збільшилася на 17,6%, при дозі 0,11 мг/кг – на 13,8%, а при 0,22 мг/кг – на 7,5%, що свідчить про прогресивне зменшення приросту маси тіла тварин із збільшенням уведеної дози НХЦ (рис. 3.3).

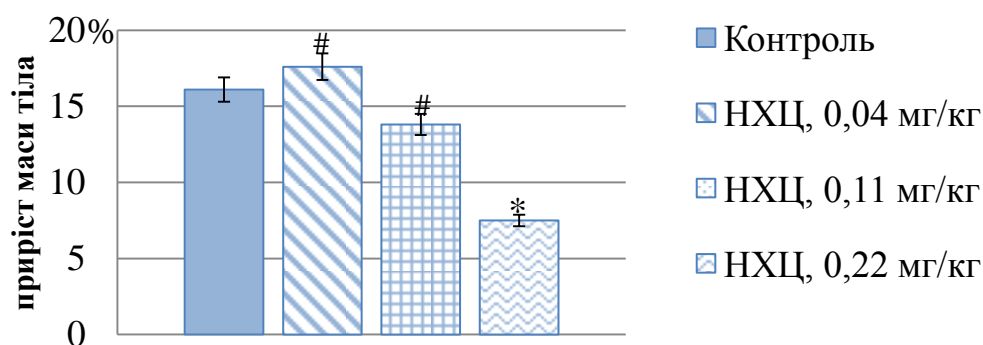


Рис. 3.3 Вплив нанохрому цитрату на загальний приріст маси тіла (%) щурів при тривалому (14 діб) введенні, n=8.

Примітки:

1. * – різниця вірогідна порівняно з приростом маси у контрольних тварин;
2. # – різниця вірогідна порівняно з дією НХЦ в дозі 0,22 мг/кг;
3. n – кількість тварин у групі.

Тобто, токсичний вплив НХЦ на організм прямо пропорційно зростає із збільшенням уведеної дози.

При токсикологічному дослідженні НХЦ серед інших інтегральних показників функціонального стану організму, для виявлення органів-мішеней ми використовували не тільки показники маси тіла, а й масові коефіцієнти внутрішніх органів: печінки, нирок, серця, легенів, селезінки, підшлункової залози (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Масові коефіцієнти (K_m) внутрішніх органів щурів після тривалого (14 діб) введення нанохрому цитрату ($M \pm m, n=8$)

Умови досліджу	Контроль		НХЦ 0,04 мг/кг		НХЦ 0,11 мг/кг		НХЦ 0,22 мг/кг	
	маса, г	K_m	маса, г	K_m	маса, г	K_m	маса, г	K_m
Печінка	4,57± 0,18	2,89± 0,08	4,67± 0,07	2,87± 0,03	4,59± 0,05	2,88± 0,03	4,29± 0,14	2,93± 0,09
Нирки	0,46± 0,01	0,29± 0,01	0,47± 0,01	0,29± 0,01	0,47± 0,01	0,29± 0,01	0,43± 0,02	0,29± 0,01
Серце	0,71± 0,02	0,45± 0,02	0,78± 0,02	0,48± 0,01	0,69± 0,01	0,43± 0,01	0,69± 0,05	0,47± 0,03
Легені	1,59± 0,13	1,01± 0,07	1,67± 0,02	1,03± 0,01	1,62± 0,02	1,02± 0,01	1,12± 0,02 $p < 0,05$	0,76± 0,03
Селезінка	0,66± 0,02	0,42± 0,02	0,68± 0,01	0,42± 0,01	0,67± 0,02	0,42± 0,01	0,62± 0,04	0,42± 0,03
Підшлункова залоза	0,53± 0,03	0,34± 0,03	0,53± 0,03	0,33± 0,02	0,54± 0,06	0,34± 0,03	0,54± 0,06	0,37± 0,04

Примітки:

1. p – різниця показників вірогідна порівняно з контролем;
2. n – кількість тварин у групі.

Проведений аналіз відносної маси внутрішніх органів до кінцевої маси тіла тварин після тривалого введення НХЦ у зростаючих дозах 0,04; 0,11 мг/кг не виявив вірогідних відхилень масових коефіцієнтів печінки, нирок, серця, легенів, селезінки та підшлункової залози, однак порівняно з контрольними тваринами масовий коефіцієнт легенів при введенні НХЦ у дозі 0,22 мг/кг вірогідно зменшився на 24,8%.

3.2.2 Вплив тривалого введення нанохрому цитрату на показники периферичної крові та гістоструктуру внутрішніх органів тварин

У периферичній крові тварин за тривалого введення НХЦ у дозі 0,01 мг/кг вірогідних змін з боку показників крові не виявлено. Однак, при введенні більших доз НХЦ вміст гемоглобіну в крові прогресивно зменшується – на 7% (при дозі 0,04 мг/кг), на 14,6% (при дозі 0,11 мг/кг) і на 23,7% (при дозі 0,22 мг/кг) порівняно з контрольними тваринами, що свідчить про зростання гемотоксичного впливу НХЦ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Вплив тривалого (14 діб) уведення нанохрому цитрату на показники крові у щурів ($M \pm m$, $n=8$)

Умови досліджу	Контроль	Нанохрому цитрат			
		0,01 мг/кг	0,04 мг/кг	0,11 мг/кг	0,22 мг/кг
Показники					
Гемоглобін, г/л	148,13±0,23	144,25±0,92	137,70±0,45*	126,56±0,22*	113,00±0,19*
Еритроцити, Т/л	8,03±0,14	7,96±0,22	7,59±0,04	7,13±0,04	6,63±0,04
Лейкоцити, Г/л	9,13±0,09	9,33±0,11	10,45±0,08*	11,60±0,05*	13,09±0,18*
ШОЕ, мм/год	2,13±0,13	2,25±0,19	2,38±0,18	2,50±0,19	2,50±0,19

Примітки:

- * – відмінності вірогідні порівняно з контрольними тваринами ($p < 0,05$);
- n – кількість тварин у групі.

У досліджуваних дозах НХЦ не вплинув на ШОЕ, а незначне зниження кількості еритроцитів у крові виявилось не вірогідним. Однак, із збільшенням дози НХЦ спостерігалось зростання кількості лейкоцитів у периферичній крові. Якщо

після тривалого введення НХЦ в дозі 0,04 мг/кг кількість лейкоцитів збільшилась на 14,5%, при дозі 0,11 мг/кг – на 27,1%, то при дозі 0,22 мг/кг, що становить (5% від DL_{50}), лейкоцитоз зріс на 43,4% порівняно з контрольними тваринами.

Таким чином, тривале надходження в організм НХЦ у зростаючих дозах (1%, 2,5%, 5% від DL_{50}) супроводжується дозозалежним зменшенням вмісту гемоглобіну і зростанням лейкоцитозу при відсутності змін ШОЕ та кількості еритроцитів у периферичній крові.

Проведені патоморфологічні дослідження гістроструктури внутрішніх органів (печінка, нирки, серце, легені, селезінка, підшлункова залоза) після тривалого щоденного введення НХЦ у дозах 0,04; 0,11 мг/кг (при курсовій дозі, відповідно, 0,54; 1,54 мг/кг) відхилень від норми не виявили (рис. 3.4, 3.5, 3.6, 3.7).

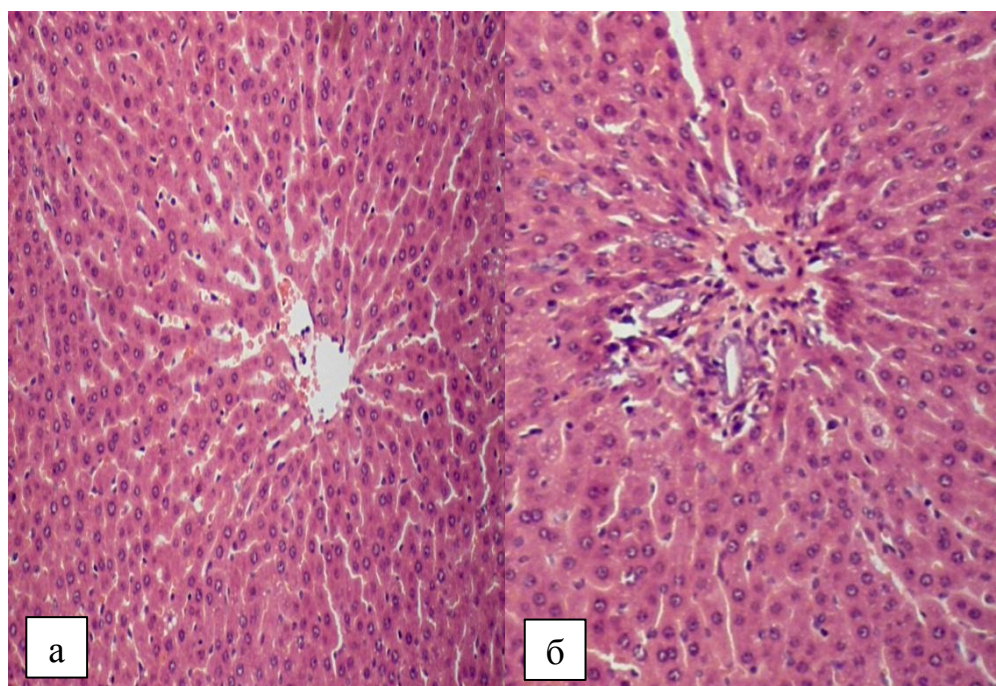


Рис. 3.4 Мікропрепарат печінки щура: (а) контроль, (б) за дії нанохрому цитрату. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.10х.

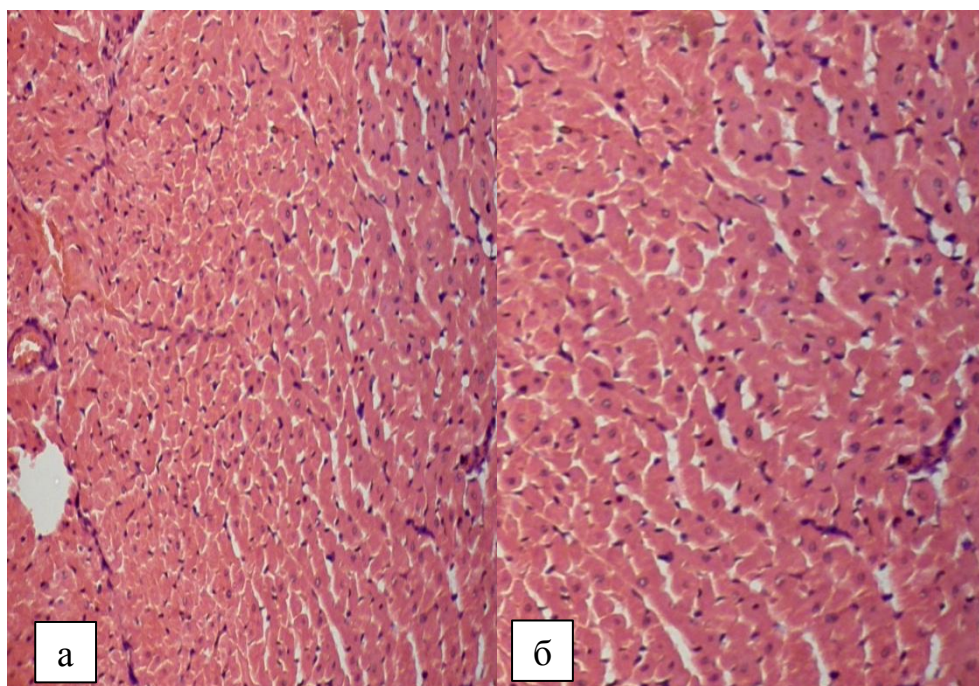


Рис. 3.5 Мікропрепарат серця щура: (а) контроль, (б) за дії нанохрому цитрату. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.10х.

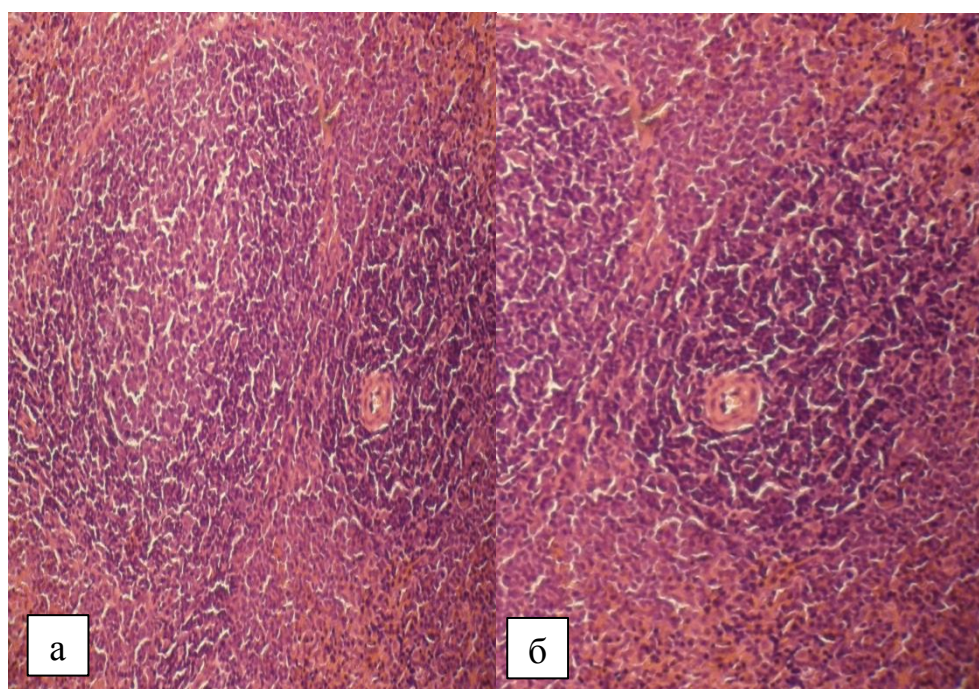


Рис. 3.6 Мікропрепарат селезінки щура: (а) контроль, (б) за дії нанохрому цитрату. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.10х.

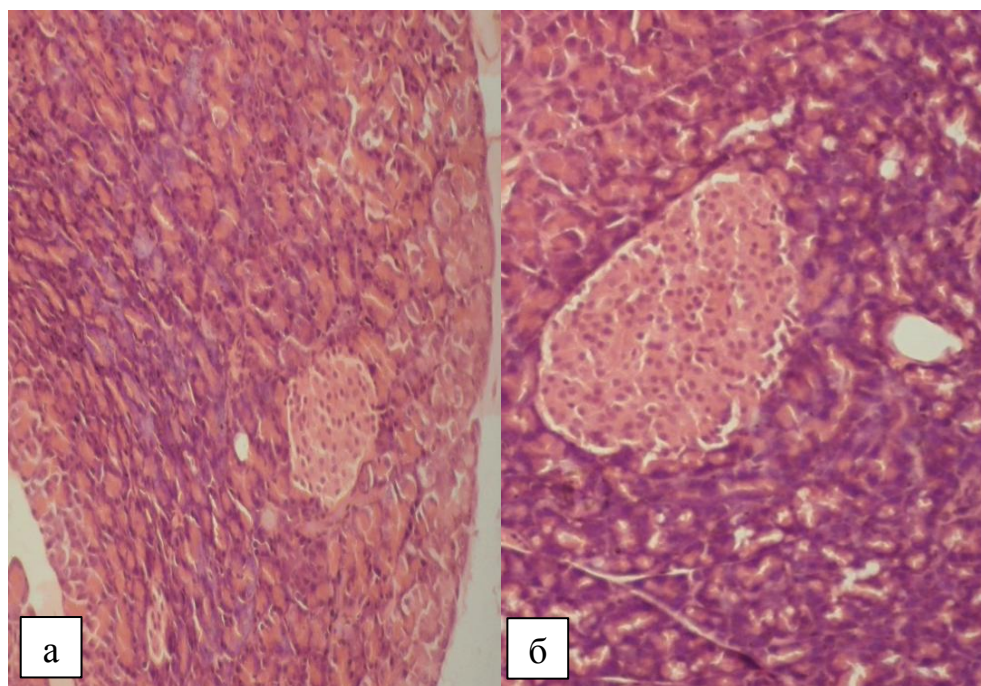


Рис. 3.7 Мікропрепарат підшлункової залози щура: (а) контроль, (б) за дії нанохрому цитрату. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.10х.

Однак, при введенні НХЦ в дозі 0,22 мг/кг (курсова 3,08 мг/кг) з'явилися пошкодження епітеліальних клітин бронхів переважно дрібного та середнього калібру у вигляді десквамації епітеліоцитів з поширенням даного процесу на $64,8 \pm 0,95\%$ клітин. (рис. 3.8).

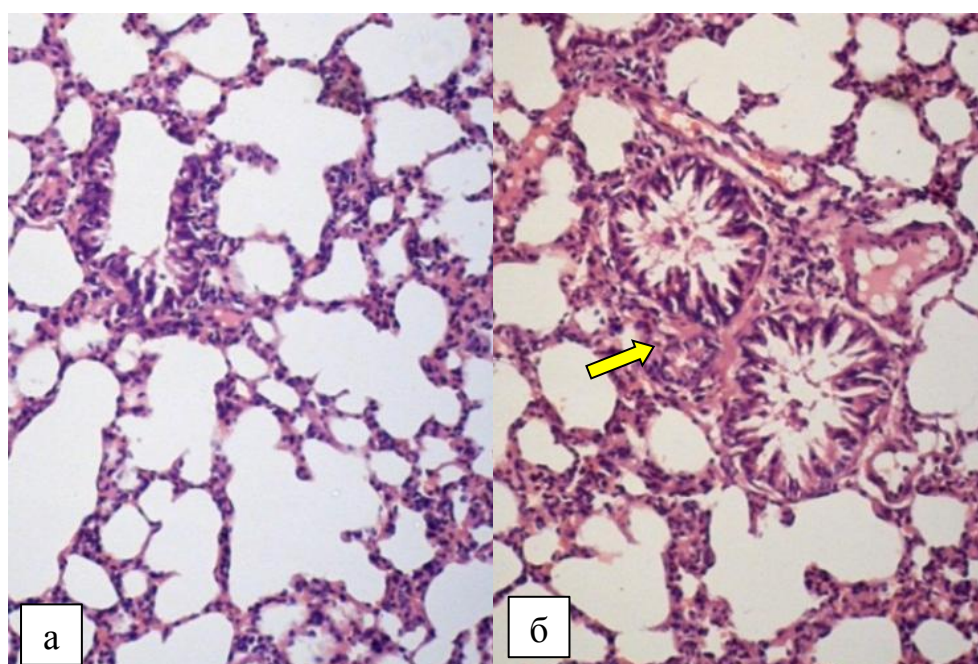


Рис. 3.8 Мікропрепарат легені щура: а – контроль, б – за умов дії нанохрому

цитрату в дозі 0,22 мг/кг. Стрілкою зазначено два бронха середнього калібру у поперечному розрізі. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 10^x . Об. 10^x .

При гістологічному пошарованому дослідженні нирок поряд з тим, що патоморфологічних змін у мозковій речовині та сосочку не виявлено, у кірковій речовині нирок спостерігались патологічні зміни епітеліоцитів проксимальних каналців у вигляді гідропічного їх набухання з охопленням $28,2 \pm 0,74\%$ (рис. 3.9).

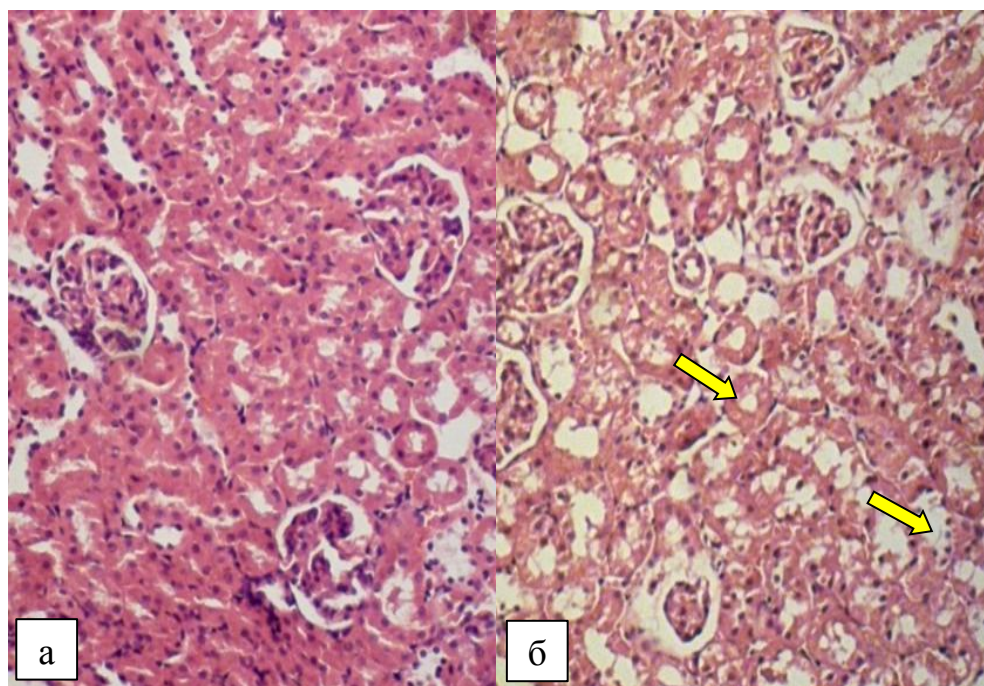


Рис. 3.9 Мікропрепарат кіркового шару нирки щура: а – контроль, б – за умов дії нанохрому цитрату в дозі 0,22 мг/кг. Стрілками зазначено епітеліальні клітини проксимальних каналців з проявами гідропічного набухання. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 10^x . Об. 10^x .

Отже, проведенні патоморфологічні дослідження внутрішніх органів після тривалих введень НХЦ в досліджуваних дозах засвідчили, що основними органами-мішенями його токсичної дії є легені та нирки при відсутності суттєвих змін у серці, печінці, селезінці та підшлунковій залозі.

3.3 Вивчення впливу нанохрому цитрату на діяльність серця та стан гемодинаміки у кролів

Відомо, що хром як мікроелемент відіграє важливу роль не лише у вуглеводному, ліпідному та білковому обміні, а й бере участь у регуляції роботи серцево-судинної системи [143, 144]. Хром захищає судини від холестеринових відкладень, нормалізує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, перешкоджає розвитку атеросклерозу, виникненню інфарктів, інсультів тощо [22]. Нами досліджено вплив НХЦ на діяльність серця та стан гемодинаміки не лише в аспекті вивчення впливу на серцево-судинну систему, функції якої спрямовані на підтримку гомеостазу в організмі, а й з точки зору, того, що кровоносна система поряд з іншими функціями виконує і екскреторну. Оскільки, досліджень щодо впливу наночастинок хрому на серцево-судинну систему не проводилось, вивчено вплив НХЦ на показники кардіо- та системної гемодинаміки у гострому досліді на тваринах.

Дослідження проведено на 12 кролях обох статей породи Шиншила (7 дослідних і 5 контрольних) на тлі уретанового наркозу. Кролям дослідної групи вводили НХЦ у крайову вушну вену фракційно, реєструючи на апараті HP Viridia Component Monitoring System фірми «Hewlett Packard» (США) показники кардіо- і гемодинаміка упродовж 2 год. Результати порівнювали з показниками у контрольних тварин, які знаходилися у аналогічних умовах (на тлі уретанового наркозу, вводили 0,9% розчин NaCl в еквівалентних об'ємах, що й дослідним), схему проведення експерименту див. в розділі 2.

Після в/в введення НХЦ в дозі 0,9 мг/кг в об'ємі 3,2 мл через 30 хв змін у реєстрованих показниках кардіо- і гемодинаміки не відбулося. Повторне введення НХЦ в дозі втричі більшій (2,7 мг/кг в 9,5 мл) при сумарній дозі 3,6 мг/кг (0,9 мг/кг+2,7 мг/кг) також не викликало суттєвих змін у показниках.

При наступному повторному введенні НХЦ в дозі 2,7 мг/кг (сумарна доза 6,3 мг/кг) уже через 15 хв на 6,1% знизився систолічний артеріальний тиск (АТ_с), а ще через 60 хв – на 10% від початку введення порівняно із вихідним значенням

(табл. 3.4). Через наступні 15 хв (30 хв) від початку введення зменшився на 7,2% хвилинний об'єм крові (ХОК).

Таблиця 3.4

Динаміка зміни показників діяльності серця та стану гемодинаміки у кролів при послідовному внутрішньовенному введенні нанохрому цитрату у зростаючих дозах (M±m)

Показники	ЧСС, уд./хв	P _{max} . ЛШ, мм рт. ст.	АТ _с , мм рт. ст.	ХОК, мл/хв
Дослід (n=7)				
Вихідний рівень	290,9±5,2	111,0±4,2	123,9±2,3	970±30
НХЦ, 0,9 мг/кг				
ч/з 30 хв	293,8±7,39	110,0±1,97	118,0±3,2	950±30
НХЦ, 2,7 мг/кг				
ч/з 30 хв	295,0±4,8	112,1±4,5	119,9±2,8	940±30
НХЦ, 2,7 мг/кг				
ч/з 15 хв	294,0±6,2	105,9±3,4	116,3±3,7*	930±20
ч/з наступні 15 хв (30 хв)	294,0±8,4	104,9±6,6	114,1±6,0	900±30*
ч/з наступні 30 хв (60 хв)	289,7±6,8	106,3±5,8	111,4±4,6*	920±40
Контроль (n=5)				
Вихідний рівень	294,3±6,5	110,6±6,1	126,0±3,0	940±30
0,9 % р-н NaCl				
ч/з 30 хв	296,6±4,37	110,7±1,91	123,9±2,1	920±50
0,9 % р-ну NaCl				
ч/з 30 хв	297,1±5,9	111,4±6,6	120,3±4,7	910±30
0,9 % р-ну NaCl				
ч/з 15 хв	298,3±9,2	105,3±5,2	117,1±6,0	880±10
ч/з наступні 15 хв (30 хв)	299,9±10,9	102,3±9,1	111,8±8,8	860±20
ч/з наступні 30 хв (60 хв)	296,1±6,6	104,0±8,0	108,1±5,8*	880±40

Примітки:

- * – різниця вірогідна порівняно з вихідним рівнем показників у

контрольних і дослідних тварин ($p < 0,05$);

2. n – кількість тварин у групі;
3. ЧСС – частота серцевих скорочень;
4. P_{\max} . ЛШ – максимальний тиск у лівому шлуночку;
5. AT_C – систолічний артеріальний тиск;
6. ХОК – хвилинний об'єм крові.

Ймовірно, як наслідок зниження AT_C знизились показники серцевого індексу і дебіту серця на 6,8% порівняно з вихідним рівнем показників у дослідних тварин (рис. 3.10 і 3.11).

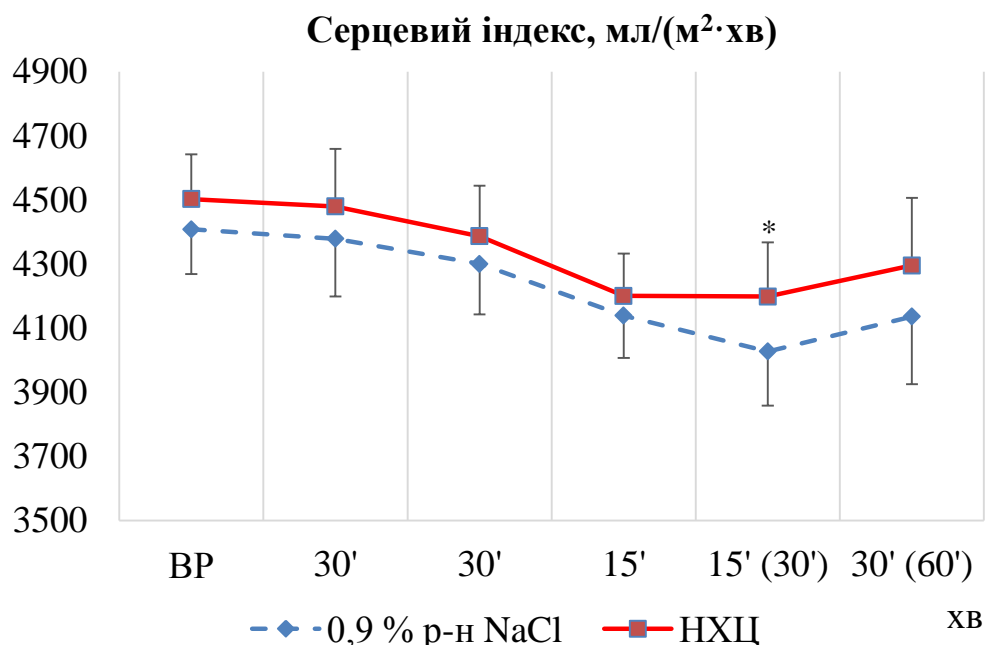


Рис. 3.10 Вплив нанохрому цитрату на серцевий індекс у кролів при внутрішньовенному фракційному введенні в умовах гострого експерименту, $n=12$.

Примітки:

1. ВР – вихідний рівень;
2. * – різниця вірогідна порівняно з вихідним рівнем показників у контрольних і дослідних тварин ($p < 0,05$);
3. n – кількість тварин у групі.

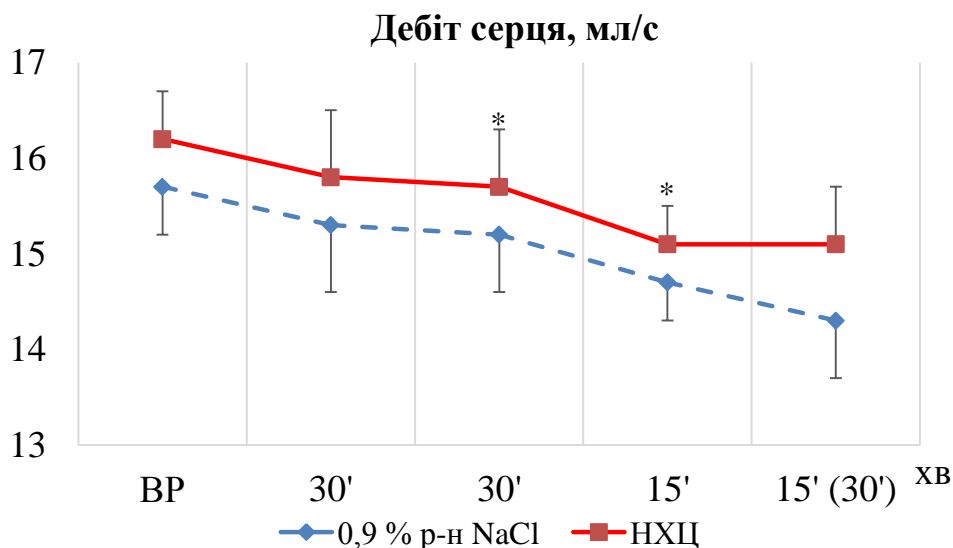


Рис. 3.11 Вплив нанохрому цитрату на дебіт серця у кролів при внутрішньовенному фракційному введенні в умовах гострого експерименту, n=12.

Примітки:

1. ВР – вихідний рівень;
2. * – різниця вірогідна порівняно з вихідним рівнем показників у контрольних і дослідних тварин ($p < 0,05$);
3. n – кількість тварин у групі.

У результаті зменшення ХОК через 15 і 60 хв знизилися на 12-13% показники робочого індексу лівого шлуночка (рис. 3.12) і робочого ударного індексу лівого шлуночка (рис. 3.13).

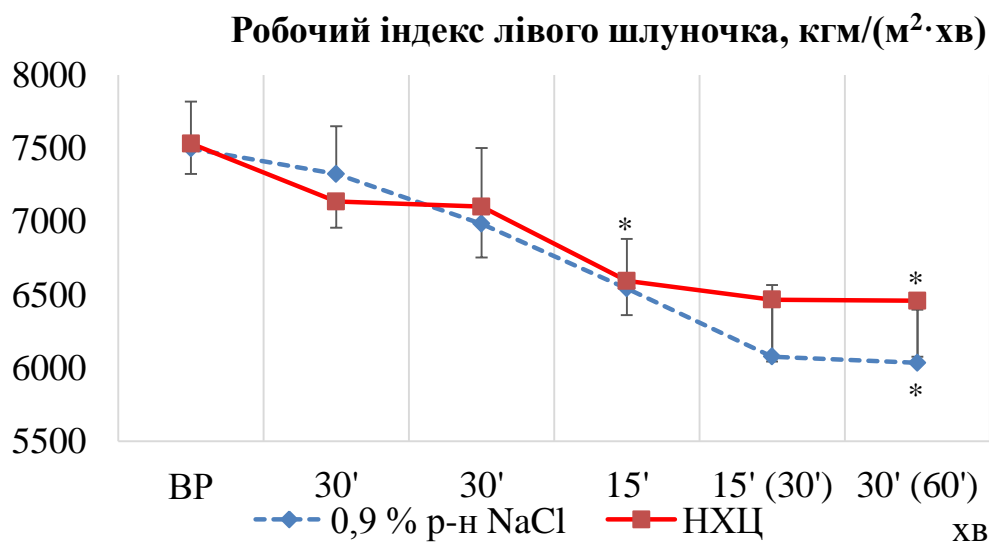


Рис. 3.12 Вплив нанохрому цитрату на робочий індекс лівого шлуночка у

кролів при внутрішньовенному фракційному введенні в умовах гострого експерименту, $n=12$.

Примітки:

1. ВР – вихідний рівень;
2. * – різниця вірогідна порівняно з вихідним рівнем показників у контрольних і дослідних тварин ($p<0,05$);
3. n – кількість тварин у групі.

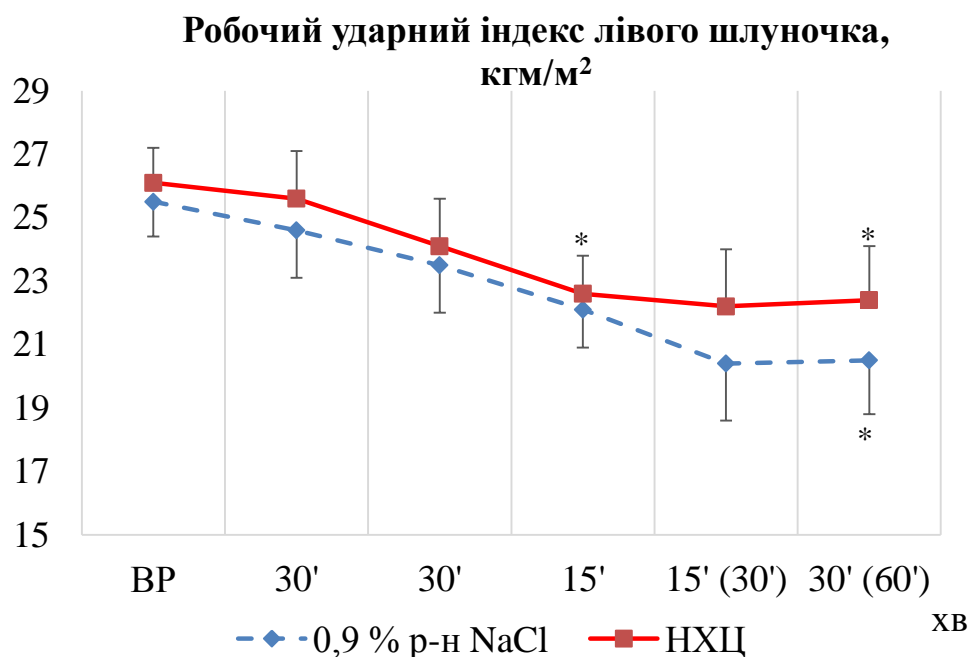


Рис. 3.13 Вплив нанохрому цитрату на робочий ударний індекс лівого шлуночка у кролів при внутрішньовенному фракційному введенні в умовах гострого експерименту, $n=12$.

Примітки:

1. ВР – вихідний рівень;
2. * – різниця вірогідна порівняно з вихідним рівнем показників у контрольних і дослідних тварин ($p<0,05$);
3. n – кількість тварин у групі.

Таким чином, зареєстровані зміни показників гемодинаміки після повторного введення 2,7 мг/кг НХЦ, що в сумарній дозі склало від початку введення 6,3 мг/кг,

свідчать про переважне зниження насосної функції серця, яке відбулося при збільшенні концентрації НХЦ в крові тварин при відсутності вірогідних змін показників ЧСС, P_{\max} , ЛШ, УОК порівняно із вихідним значенням.

У цей час у групі контрольних тварин, які також знаходилися у стані уретанового наркозу, спостерігалось зниження AT_C на 14,4%, РЛШ – на 18,8%, РУЛШ – на 20,7%, порівняно із вихідним значенням при відсутності вірогідних змін показників ЧСС, P_{\max} , ЛШ, ХОК, УОК, СІ, СпІ, ДС та ЗПО.

Слід зазначити, що виявлені показники зміни динаміки всіх показників діяльності серця і системної гемодинаміки за дії НХЦ виявились статистично не вірогідними при порівнянні з контрольною групою тварин, яким вводили лише 0,9% розчин NaCl, а також зі значеннями, отриманими безпосередньо перед введенням повторної дози НХЦ у дослідних тварин (табл. 3.4). А тому зниження показників, що характеризують гемодинаміку не пов'язано з токсичним впливом НХЦ на серцево-судинну систему, а, ймовірно, обумовлено дією наркозу. Попередньо проведені нами патоморфологічні дослідження гістроструктури внутрішніх органів в дослідах на щурах після повторного (14 діб) введення НХЦ у зростаючих дозах патоморфологічних змін у серцевому м'язі не виявили (див. розділ 3).

Таким чином, за умов гострого експерименту НХЦ в сумарній дозі 6,3 мг/кг при в/в введенні на тлі уретанового наркозу у кролів не викликає вірогідних змін показників системної і кардіогемодинаміки порівняно як з вихідним їх рівнем, так із відповідними показниками у контрольних наркотизованих тварин.

Висновки до розділу 3:

1. Виразність та час настання ознак токсичного впливу НХЦ на організм залежить від дози та шляху його введення. За показниками DL_{50} токсичність НХЦ при в/ш введенні нижча, ніж при парентеральному і зростає в послідовності: в/ш (65 мг/кг) < в/очер. (4,47 мг/кг) < в/в (1,63 мг/кг).

2. Згідно з токсикологічною класифікацією речовин НХЦ за в/ш введення належить до III класу (помірно токсичні речовини), а за парентерального (в/очер., в/в) – до II класу (високотоксичні речовини).

3. НХЦ за тривалого впродовж 14 діб щоденного введення щурам у дозах 0,04; 0,11 мг/кг (1; 2,5% від DL_{50}) не впливає на рухову активність, масу тіла, масові коефіцієнти внутрішніх органів (печінка, нирки, серце, легені, селезінка, підшлункова залоза), а також їх морфоструктуру.

4. За тривалого введення НХЦ в дозі 0,22 мг/кг (5% від DL_{50}) зменшується рухова активність, пригнічується дихання, пропорційно введеній дозі гальмується приріст маси тіла тварин, зменшується масовий коефіцієнт легенів, в епітелії бронхів та проксимальних канальцях нирок виникають деструктивні зміни їх морфоструктури.

5. У периферичній крові тварин за тривалого введення НХЦ у дозі 0,01 мг/кг вірогідних змін з боку показників крові не виявлено, однак, у дозах (0,04; 0,11; 0,22 мг/кг) знижується вміст гемоглобіну, зростає лейкоцитоз при відсутності змін в ШОЕ і кількості еритроцитів.

6. За умов гострого експерименту на тлі уретанового наркозу встановлена відсутність впливу НХЦ на показники системної та кардіогемодинаміки у кролів, оскільки виявлене зниження насосної функції серця за збільшення дози НХЦ вірогідно не відрізняється від відповідних показників у контрольних тварин.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Садогурська К. В. Вивчення гострої токсичності нанохрому цитрату при різних шляхах введення. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 4 (36). С. 56–59.
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. До питання безпечності нанохрому цитрату за умов повторного введення. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 4–5 (50). С. 95–100.

4. 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 – брала участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).
5. Садогурська К. В., Давиденко І. С. Токсикологічна характеристика та гістоморфологія внутрішніх органів щурів за тривалої дії нанохрому цитрату. *Природничі читання: II науково-практична конференція з міжнародною участю м. Чернівці, 14–17 травня 2015 р. Чернівці, «Медуніверситет»*, 2015. С. 180.
6. 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.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМУ ТА МОЖЛИВОЇ КОРЕКЦІЇ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ НАНОХРОМУ ЦИТРАТУ

4.1 Вплив нанохрому цитрату на стан оксидантно/антиоксидантного балансу у інтактних тварин

4.1.1 Вплив нанохрому цитрату на стан оксидантно/антиоксидантного балансу у інтактних тварин у малих дозах

Дослідження впливу НХЦ на стан оксидантно/антиоксидантного балансу у щурів засвідчило, що згідно отриманих результатів (табл. 4.1), щоденне пероральне двотижневе уведення НХЦ в умовно-ефективній дозі 0,01 мг/кг (0,25% від DL_{50}), визначеній гіпоглікемічною активністю, при сумарній (курсівій) дозі 0,14 мг/кг, супроводжується пригніченням у організмі тварин інтенсивності вільнорадикального окислення ліпідів і окиснювальної модифікації білків (ОМБ), про що свідчить зниження в еритроцитах крові порівняно з показниками контрольної групи щурів, вмісту ТБК-АП (на 24,5%) і вмісту ОМБ у плазмі крові – на 38,6%.

Таблиця 4.1

Вплив нанохрому цитрату (0,01 мг/кг, 14 діб) на показники оксидантно/антиоксидантного балансу в крові щурів ($M \pm m$)

Показники	Контроль, n=6	Нанохрому цитрат, n=6
1	2	3
ОМБ, о.о.г/мл	1,14±0,01	0,70±0,06 p<0,01
ТБК-АП, нмоль/мл ер.	13,95±0,36	10,53±0,30 p<0,01

1	2	3
Вільні SH-групи, мкмоль/мл	0,57±0,03	0,74±0,04 p<0,01
АОА, %	85,81±1,63	89,52±1,04 p<0,05

Примітки:

1. p – різниця показників порівняно з контрольними тваринами;
2. n – кількість тварин у групі.

Зниження інтенсивності вільнорадикального окислення ліпідів і ОМБ відбувається на тлі активації функціонування систем антиоксидантного захисту організму тварин, адже загальна антиоксидантна активність плазми крові щурів, які впродовж 14 днів щоденно отримували НХЦ була вищою, ніж у контрольних щурів. При цьому, у плазмі крові щурів даної групи на 29,8% став вищим показник умісту вільних SH-груп, порівняно з контрольними тваринами. Отримані нами результати щодо антиоксидантного ефекту малих доз НХЦ узгоджуються з результатами інших авторів [26].

4.1.2 Вплив нанохрому цитрату на стан оксидантно/антиоксидантного балансу у інтактних тварин у токсичних дозах

У інших серіях дослідів вивчали стан оксидантно/антиоксидантного балансу в організмі тварин за умов одноразового в/очер. введення токсичних доз НХЦ (DL₀, DL₅₀), що відповідно становлять 3; 4,47 мг/кг маси тіла. Дослідження біохімічних процесів, що відбуваються в організмі тварин при введенні таких доз виявили зсув оксидантно/антиоксидантного балансу у бік зростання активності вільнорадикального окислення ліпідів та ОМБ (табл. 4.2).

**Вплив токсичних доз нанохрому цитрату на показники
оксидантно/антиоксидантного балансу в крові щурів за умов одноразового
внутрішньоочеревинного введення ($M \pm m$, $n=6$)**

Умови досліджу Показники	Контроль	Нанохрому цитрат	
		3 мг/кг	4,47 мг/кг
Вільні SH-групи, мкмоль/мл	0,55±0,02	0,49±0,02	0,47±0,02
ОМБ, о.о.Г/мл	1,13±0,09	1,40±0,07	1,52±0,02*
АОА, %	84,1±7,2	61,3±4,1*	58,5±5,6*
ТБК-АП, нмоль/мл ер.	12,67±0,49	15,44±0,17	16,25±0,23*
Г-SH, мкмоль/мл	1,72±0,04	1,43±0,04*	1,16±0,03*
КТ, мкмоль/хв•л	19,8±0,72	18,01±0,37	16,15±0,27*

Примітки:

- * – різниця показників вірогідна порівняно з контрольними тваринами ($p < 0,05$);
- n – кількість тварин у групі.

Як видно з даних, наведених в табл. 4.2 незважаючи на те, що при введенні НХЦ в максимально переносимій дозі (3 мг/кг) в організмі тварин зросла прооксидантна активність, концентрація в крові ОМБ і ТБК-АП суттєво не змінилась. При введенні НХЦ у дозі 4,47 мг/кг (DL_{50}), вміст ОМБ в крові дозозалежно зріс порівняно з контрольними тваринами на 34,5%, ТБК-АП – на 28,3%, відповідно. Поряд із зростанням прооксидантної активності плазми крові зменшилася її АОА. Уже під впливом максимально переносимої дози на 16,9% зменшився вміст Г-SH в еритроцитах і на 27,1% зменшилася загальна АОА плазми крові. При введенні НХЦ в дозі 4,47 мг/кг у крові на 18,4% знизилась активність КТ – одного з ключових ферментів антиоксидантного захисту.

У печінці щурів за дії НХЦ у дозах 3; 4,47 мг/кг зріс вміст ТБК-АП на 22,9;

34%, ОМБ – на 51,9; 58,3% порівняно з контрольними тваринами (табл. 4.3). При введенні високих доз НХЦ подібно як і у крові у печінці знизилась активність КТ на 26,3; 20,5%, вміст Г-SH – одного з основних ендогенних антиоксидантів, знизився відповідно на 24,3, 15,2% порівняно з контрольними тваринами.

Таблиця 4.3

Вплив токсичних доз нанохрому цитрату на показники оксидантно/антиоксидантного балансу в печінці щурів ($M \pm m$, $n=6$)

Умови досліджу Показники	Контроль	Нанохрому цитрат	
		3 мг/кг	4,47 мг/кг
ТБК-АП, мкмоль/г	33,86±1,35	41,64±1,25*	45,37±0,37*
ОМБ, о.о.г/г	17,02±0,85	25,85±1,07*	26,94±0,57*
КТ, мкмоль/хв•мг	19,48±0,59	14,36±0,07*	15,49±0,27*
Г-SH, мкмоль/г	7,42±0,27	5,62±0,11*	6,29±0,18*

Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна порівняно з контрольними тваринами ($p < 0,05$);
2. n – кількість тварин у групі.

4.2 Дослідження корекції прооксидантної активності токсичних доз нанохрому цитрату застосуванням антиоксидантного препарату тіотриазоліну

З огляду на дозозалежний вплив НХЦ на стан про- та антиоксидантної систем організму, одним із шляхів підвищення безпечності застосування НХЦ доцільним може бути призначення речовин-коректорів з метаболітотропною дією, до яких, зокрема, відноситься вітчизняний антиоксидантний лікарський засіб тіотриазолін, який має високу біологічну активність і низьку токсичність [212-214].

Для з'ясування можливих механізмів коригувальної детоксикуючої дії тіотриазоліну у інших серіях досліджено стан оксидантно/антиоксидантного

балансу на тлі токсичних доз НХЦ за умов одноразового введення. Через 2 год після введення НХЦ для корекції його токсичності з лікувальною метою тваринам одноразово в/очер. вводили тіотриазолін в дозі 100 мг/кг [199]. Контролем слугували неліковані тварини, яким вводили лише НХЦ.

Після введення тіотриазоліну на тлі НХЦ в дозі 3 мг/кг (DL_0) на 17,8% зросла загальна АОА плазми крові порівняно з нелікованими тваринами (табл. 4.4). В еритроцитах крові при введенні НХЦ у дозі 4,47 мг/кг (DL_{50}) знижується на 9,5% вміст ТБК-АП.

Таблиця 4.4

Нанохрому цитрат та комбінація нанохрому цитрату+тіотриазоліну на показники оксидантно/антиоксидантного балансу в крові щурів на тлі токсичних доз нанохрому цитрату ($M \pm m$, $n=6$)

Показники	Контроль	Умови досліджу			
		Нанохрому цитрат		Нанохрому цитрат + тіотриазолін (100 мг/кг)	
		3 мг/кг	4,47 мг/кг	3 мг/кг	4,47 мг/кг
Вільні SH-групи, мкмоль/мл	0,55± 0,02	0,49± 0,02	0,47± 0,02	0,54± 0,02	0,40± 0,02*
ОМБ, о.о.г/мл	1,13± 0,09	1,40± 0,07	1,52± 0,02*	1,32± 0,08	1,42± 0,09
АОА, %	84,1± 7,2	61,3± 4,1*	58,5± 5,6*	72,2± 5,4#	65,3± 5,2*
ТБК-АП, нмоль/мл ер.	12,67± 0,49	15,44± 0,17	16,25± 0,23*	14,03± 0,33	14,70± 0,18*,#
Г-SH, мкмоль/мл	1,72± 0,04	1,43± 0,04*	1,16± 0,03*	1,48± 0,02*	1,39± 0,04*
КТ, мкмоль/хв•л	19,8± 0,72	18,01± 0,37	16,15± 0,27*	18,57± 0,71	17,22± 0,28

Примітки:

- * – різниця показників вірогідна порівняно з контролем ($p < 0,05$);

2. # – різниця показників вірогідна по відношенню до нанохрому цитрату;

3. n – кількість тварин у групі.

У печінці тварин за дії тіотриазоліну на тлі НХЦ в дозі 3 мг/кг знизився вміст ОМБ на 19,8% і ТБК-АП на 9,35%, при цьому зросла активність КТ на 27,7% (табл. 4.5). При дозі НХЦ 4,47 мг/кг знизився вміст ОМБ на 12% порівняно із нелікованими тваринами.

Таблиця 4.5

Нанохрому цитрат та комбінація нанохрому цитрату+тіотриазоліну на показники оксидантно/антиоксидантного балансу в печінці щурів на тлі токсичних доз нанохрому цитрату (M±m, n=6)

Показники	Контроль	Умови досліджу			
		Нанохрому цитрат		Нанохрому цитрат + тіотриазолін (100 мг/кг)	
		3 мг/кг	4,47 мг/кг	3 мг/кг	4,47 мг/кг
ТБК-АП, мкмоль/г	33,86± 1,35	41,64± 1,25*	45,37± 0,37*	37,75± 0,74#	45,70± 1,84*
ОМБ, о.о.г/г	17,02± 0,85	25,85± 1,07*	26,94± 0,57*	20,73± 0,44#	22,74± 0,79#
КТ, мкмоль/хв•мг	19,48± 0,59	14,36± 0,07*	15,49± 0,27*	17,62± 0,87#	15,07± 0,85*
Г-SH, мкмоль/г	7,42± 0,27	5,62± 0,11*	6,29± 0,18*	6,67± 0,33	6,46± 0,13*

Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна порівняно з контролем ($p < 0,05$);

2. # – різниця показників вірогідна по відношенню до нанохрому цитрату;

3. n – кількість тварин у групі

Наведені дані свідчать, що одноразове введення тіотриазоліну на тлі інтоксикації тварин великими дозами НХЦ, зменшуючи прооксидантну активність, запобігає прогресуванню порушень оксидантно/антиоксидантного балансу в організмі інтоксикованих щурів. Ефективнішою виявилася дія тіотриазоліну на тлі введення НХЦ в максимально переносимій дозі (3 мг/кг), оскільки, вірогідно зросла порівняно з нелікованими тваринами загальна АОА в плазмі крові, вміст SH-груп не відрізнявся від показників контрольних тварин (табл. 4.4), однак, одноразове введення тіотриазоліну на тлі сублетальної доз НХЦ (4,47 мг/кг) виявилось малоефективним.

4.3 Вплив тіотриазоліну на виживаність щурів за умов дії токсичних доз нанохрому цитрату

Антитоксичну дію тіотриазоліну вивчали за показником виживаності тварин при в/очер. введенні НХЦ в максимально переносимій (DL_0) та сублетальній (DL_{50}) дозах.

Після введення НХЦ в токсичних дозах у тварин пригнічувалася рухова активність, утруднювалося дихання, періодично виникали тонічні судоми. Тварини гинули на 2-3 добу після введення сполуки на тлі загального пригнічення. Введення тіотриазоліну з лікувальною метою (впродовж 7 діб) на тлі токсичних доз НХЦ (3; 4,47 мг/кг) зменшило прояви отруєння і падіж, подовжило життя тварин, оскільки, загибель наставала на 4-5 діб пізніше (на 6-8 добу). Якщо після введення НХЦ в дозі 4,47 мг/кг половина тварин загинула, то у лікованих тіотриазоліном, із шести тварин загинула лише одна, виживаність склала 83,3% (табл. 4.6). У тварин, що вижили відновлення рухової активності та споживання їжі відбувалося впродовж першої доби. Отже, отримані факти свідчать про зменшення тіотриазоліном токсичної дії НХЦ.

Позитивний коригувальний 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 [215-217].

Таблиця 4.6

Вплив токсичних доз нанохрому цитрату сумісно з тіотриазоліном (100 мг/кг, 7 діб) на виживаність щурів

Умови досліджу Показники	НХЦ	НХЦ + тіотриазолін
	вижило / загинуло	вижило / загинуло
НХЦ, 3 мг/кг (DL ₀), n=6	6 / 0	6 / 0
НХЦ, 4,47 мг/кг (DL ₅₀), n=6	3 / 3	5 / 1*

Примітки:

1. * – різниця вірогідна за критерієм Фішера;
2. n – кількість тварин у групі.

Висновки до розділу 4:

1. За тривалих уведень НХЦ в дозі 0,01 мг/кг в організмі інтактних тварин знижується інтенсивність вільнорадикального окислення ліпідів і вміст ОМБ та ТБК-АП на фоні активації функціонування систем антиоксидантного захисту.

2. НХЦ за дії токсичних доз проявляє прооксидантну активність – зростає вміст ТБК-АП, ОМБ в плазмі крові та печінці на тлі зниження активності показників системи антиоксидантного захисту (КТ, Г-SH, вільні SH-групи).

3. Тіотриазолін, як антиоксидант політропної дії на організм, на тлі введення високих (токсичних) доз НХЦ запобігає розвитку порушень оксидантно/антиоксидантного балансу.

4. Застосування тіотриазоліну стримує токсичний вплив НХЦ на організм, що сприяє збільшенню виживаності та зменшенню смертності тварин.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. 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 – брала участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).
2. 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).
3. 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.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАНОХРОМУ ЦИТРАТУ

Відомо, що хром як мікроелемент відіграє важливу роль у вуглеводному обміні, завдяки регуляції продукції та метаболізму інсуліну допомагає підтримувати нормальний рівень глюкози в крові [121, 137]. Згідно з методичними рекомендаціями [202] гіпоглікемічну активність нової речовини слід оцінювати за змінами концентрації глюкози в крові тварин після її одноразового введення, а для більшої вірогідності виявлення сполук з антигіперглікемічною дією ще й на моделі експериментального ЦД.

5.1 Дослідження гіпоглікемічної активності нанохрому цитрату після одноразового та тривалого уведення у інтактних тварин

На стадії первинного скринінгу гіпоглікемічний ефект НХЦ досліджено після одноразового його введення інтактним щурам (через 2 год) у широкому діапазоні доз, що різняться понад в 20 разів. НХЦ вводили інтактним тваринам в/очер. в дозах 0,22; 0,11; 0,04; 0,02; та 0,01 мг/кг, що відповідно складають 5; 2,5; 1; 0,5; 0,25% від DL_{50} при в/очер. введенні.

Після одноразового в/очер. уведення НХЦ у дозах 0,22; 0,11 мг/кг (5; 2,5% від DL_{50}) гіпоглікемічний ефект не спостерігався (рис. 5.1), при введенні менших доз 0,04; 0,02 мг/кг (1; 0,5% від DL_{50}) рівень цукру в крові знизився на 8% – 10%, однак різниця виявилася не суттєвою, а при введенні НХЦ ще в меншій дозі 0,01 мг/кг (0,25% від DL_{50}) 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, а при збільшенні уведеної дози гіпоглікемічна активність сполуки зменшується (рис. 5.1).

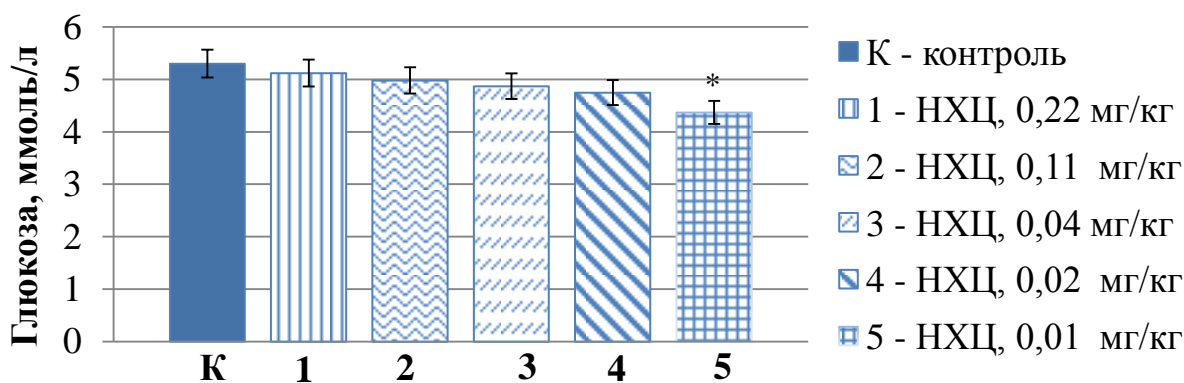


Рис. 5.1 Вплив одноразового в/очер. введення НХЦ на рівень глюкози (ммоль/л) у крові щурів, n=6.

Примітки:

1. * – різниця вірогідна порівняно з контролем ($p < 0,05$);
2. n – кількість тварин у групі.

У наступних серіях дослідів гіпоглікемічний ефект НХЦ оцінювали за умов тривалого в/очер. введення сполуки в тих же дозах, що і при одноразовому у порядку зменшення доз (рис. 5.2).

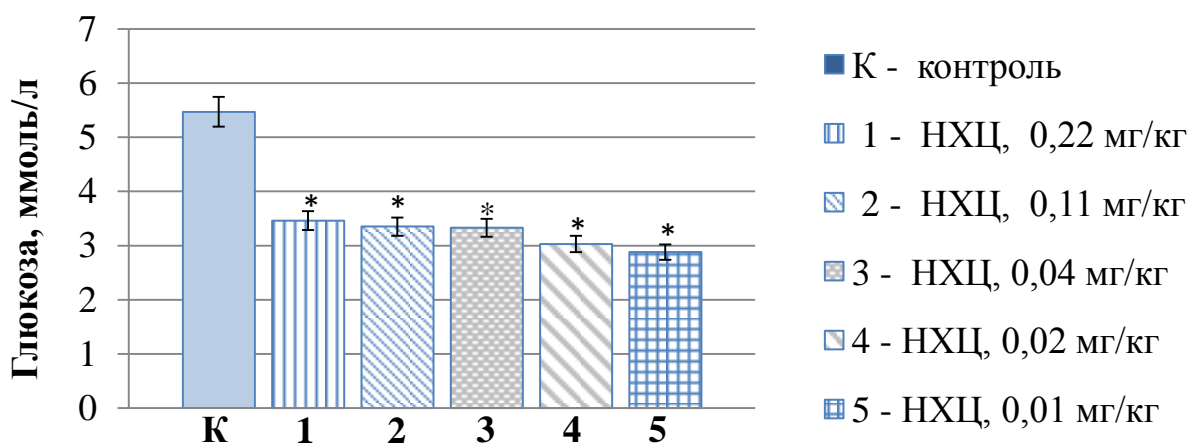


Рис. 5.2 Вміст глюкози в крові щурів на тлі 14-денного в/очер. введення нанохрому цитрату (ммоль/л), n=6.

Примітки:

1. * – різниця вірогідна порівняно з контролем ($p < 0,05$);
2. n – кількість тварин у групі.

За 14 днів щоденного введення НХЦ у досліджуваних дозах сумарна (курсва)

кількість уведеної сполуки відповідно склала 3,08; 1,54; 0,56; 0,28; 0,14 мг/кг, що відповідно в 1,5; 3; 8; 16 та 32 разу нижча від DL_{50} , а тому видимих ознак токсичного впливу на організм тварин навіть при введенні найвищої курсової дози НХЦ (3,08 мг/кг) не спостерігалось. Після введення НХЦ в 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. 5.2), яким упродовж 14 діб в/очер. вводили воду для ін'єкцій в еквівалентному, що й дослідним об'ємі. При збільшенні дози від 0,04 до 0,11 та 0,22 мг/кг концентрація глюкози в крові також вірогідно зменшувалась, однак, менш виразно - відповідно на 39,1; 38,8; та 36,7%, тобто із збільшенням курсової дози гіпоглікемічна активність НХЦ пропорційно зменшується.

Підсумовуючи цукрознижувальний ефект НХЦ за умов одно- та багаторазового введення слід зазначити, що зменшення концентрації глюкози в крові відбувається не лише після одноразового, а й багаторазового введення (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Порівняльний гіпоглікемічний ефект нанохрому цитрату в залежності від дози та тривалості в/очер. введення щурам ($M \pm m$)

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:

1. p – ступінь вірогідності різниці показників порівняно з контролем;
2. p₁ – ступінь вірогідності показників між одно- та багаторазовим

уведенням НХЦ;

3. n – кількість тварин у групі.

Крім того, гіпоглікемічний ефект НХЦ виразніший, як за одно- так і багаторазових введеннях сполуки в менших дозах. У цілому, цукрознижувальний ефект НХЦ при тривалому введенні незалежно від сумарної курсової дози в 1,5 разу вищий, ніж за одноразового введення (табл. 5.1). Між цукрознижувальним ефектом і введеною дозою НХЦ існує обернено пропорційна залежність: у менших дозах гіпоглікемічний ефект виразніший, ніж у більших і навпаки.

У подальшому нами досліджено вплив НХЦ на рівень глюкози в крові при тривалому його введенні в шлунок. Як виявилось, гіпоглікемічний ефект НХЦ в дозі 0,01 мг/кг, яка найбільш ефективна при одноразовому в/очер. введенні, при в/ш тривалому введенні проявляється і зростає із збільшенням тривалості введення (рис. 5.3). Так, після 7-ми діб введення рівень глюкози в крові знизився на 12,6%, а на 14 добу введення – на 44,2% ($3,05 \pm 0,25$ ммоль/л проти $5,47 \pm 0,21$ ммоль/л в контролі), тобто, концентрація глюкози в крові тварин стала в 1,8 разу меншою, ніж у контрольних тварин, яким у шлунок в аналогічному об'ємі вводили воду для ін'єкцій.

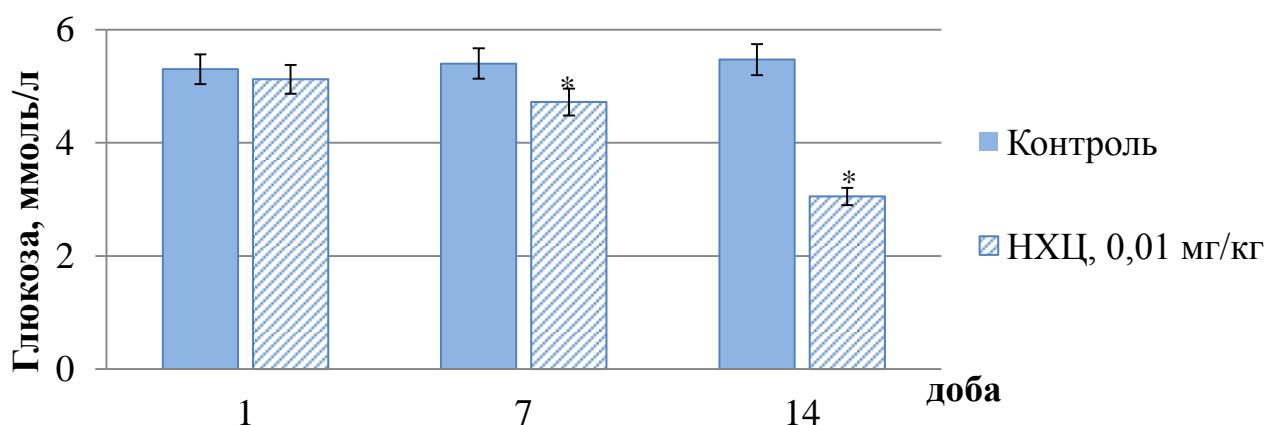


Рис. 5.3 Динаміка глікемії у щурів при тривалому (14 діб) в/ш введенні нанохрому цитрату, $n=6$.

Примітки:

1. * – різниця вірогідна порівняно з контролем ($p < 0,05$);
2. n – кількість тварин у групі.

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

5.2 Протидіабетична активність нанохрому цитрату на моделі експериментального ЦД у щурів у порівнянні з метформіном

Модель кортикостероїдного експериментального ЦД створювали щоденним уведенням дослідним 18-місячним щурам-самцям глюкокортикоїда дексаметазону. Для дослідження антигіперглікемічної активності на тлі модельної патології НХЦ вводили одночасно з дексаметазоном у шлунок з інтервалом у 2 год в умовно-ефективній за гіпоглікемічною дією 0,01 мг/кг, встановленою нами в попередніх дослідженнях при одно- та тривалому введенні інтактним тваринам. Вибір в/ш уведення НХЦ обумовлений декількома причинами. По-перше, згідно наших досліджень (розділ 3) при в/ш шляху надходження в організм НХЦ менш токсичний, а по-друге, ЦД, викликаний уведенням дексаметазону, згідно даних літератури [202] відтворює у тварин ЕЦД 2 типу, при лікуванні якого, зазвичай, тривало застосовують пероральні гіпоглікемічні лікарські засоби. По-третє, специфічну протидіабетичну активність НХЦ при ЕЦД порівнювали з ефективністю гіпоглікемічного засобу метформіну [203], який застосовують у хворих на ЦД ентерально.

5.2.1 Дослідження антигіперглікемічної активності нанохрому цитрату у тварин на тлі експериментального ЦД

У першу добу після введення дексаметазону та одночасного введення з НХЦ або метформіном концентрація глюкози в крові тварин коливалася в межах рівня у інтактних щурів. На 7-у добу моделювання контрольної патології концентрація глюкози в крові тварин після введення дексаметазону зросла в 1,3 разу ($p < 0,01$). На 14-у добу глікемія зросла ще майже вдвічі, а порівняно з інтактним контролем рівень глюкози в крові збільшився в 2,6 разу (табл. 5.2), крім того, у тварин

спостерігали полідипсію та поліурію, що згідно даних літератури [203] є вірогідною ознакою відтворення ЕЦД 2 типу.

Таблиця 5.2

Порівняльний вплив нанохрому цитрату і метформіну на динаміку глікемії у процесі моделювання цукрового діабету у щурів (M±m)

Умови досліджу	Вміст глюкози в крові (ммоль/л) на		
	1-у добу	7-у добу	14-у добу введення
Інтактний контроль, n=6	5,30±0,20	5,40±0,07	5,47±0,21
Дексаметазон (0,125 мг/кг) (контрольна патологія), n=6	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), n=6	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), n=6	5,65±0,16	7,05±0,35 p<0,01	6,98±0,41 p<0,01, p ₁ <0,01

Примітки:

1. p – різниця вірогідна порівняно з інтактним контролем;
2. p₁ – різниця вірогідна порівняно з контрольною патологією;
3. n – кількість тварин у групі.

За умов одночасного введення дексаметазону з НХЦ або метформіном концентрація глюкози в крові тварин на 7 день однаково зросла в 1,2 разу порівняно з інтактним контролем. На 14 добу, хоча рівень глікемії у таких тварин залишався на попередньому рівні (як і на 7 добу), проте, виявився істотно нижчим рівня тварин з модельною патологією: завдяки НХЦ – в 2,1 разу і в 2,0 рази нижчим на тлі введення метформіну (табл. 5.2). Останнє свідчить, що антигіперглікемічна активність НХЦ на тлі ЕЦД подібна референс-препарату метформіну. Проте, рівень глікемії у тварин, яким у процесі моделювання ЕЦД вводили НХЦ або метформін ще залишався вищим на 21,2% після введення НХЦ і на 27,6% – за дії метформіну

порівняно з концентрацією глюкози в крові інтактних тварин.

При визначенні вмісту інсуліну в сироватці крові встановлено, що на 14 добу вміст інсуліну у тварин з ЕЦД був у 2,2 разу вищий порівняно з інтактними тваринами. Під впливом НХЦ або метформіну рівень інсулінемії порівняно з тваринами з ЕЦД (контрольна паталогія) знизився відповідно у 2,3 та 2,6 разу. Як наслідок низької чутливості периферичних тканин до дії інсуліну при ЕЦД інсулін-глюкозний зв'язок (індекс НОМА-IR) виявився у 7,2 разу вищим, ніж у інтактних тварин. Якщо показник НОМА-IR у інтактних тварин прийняти за 100%, то за умов ЕЦД він зріс в 724 рази ($p < 0,01$). При застосуванні НХЦ або метформіну індекс НОМА-IR, навпаки, знизився в 6,4 та 6,8 разу, відповідно, і суттєво не відрізнявся від показників у інтактних тварин (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Вплив нанохрому цитрату на рівень глюкози, вміст інсуліну в крові щурів та індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) на тлі експериментального ЦД на 14 добу ($M \pm m$, $n=6$)

Умови дослідю	Контроль (інтактні тварини)	ЕЦД (контрольна паталогія)	ЕЦД+НХЦ	ЕЦД+метформін
Уміст глюкози в крові, ммоль/л	5,47±0,21	14,22±0,36 $p < 0,01$	6,63±0,34 $p < 0,05$, $p_1 < 0,01$	6,98±0,41 $p < 0,01$, $p_1 < 0,01$
Інсулін, мкОД/мл	1,9±0,15	4,2±0,20 $p < 0,01$	1,8±0,09 $p_1 < 0,01$	1,6±0,06 $p_1 < 0,01$
НОМА-IR, ум.од.	0,46±0,03	3,33±0,26 $p < 0,01$	0,52±0,03 $p_1 < 0,01$	0,49±0,04 $p_1 < 0,01$

Примітки:

1. p – різниця вірогідна порівняно з інтактним контролем;
2. p_1 – різниця вірогідна порівняно з контрольною паталогією;
3. n – кількість тварин у групі.

Отже, результати дослідження антигіперглікемічної активності НХЦ на тлі ЕЦД, виявили, що під впливом НХЦ поряд із суттєвим зниженням концентрації глюкози в крові нормалізується вміст інсуліну в сироватці крові тварин та індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR), що свідчить про зменшення толерантності інсулінзалежних органів до глюкози. Виразність антигіперглікемічного ефекту НХЦ при ЕЦД подібна препарату порівняння метформіну.

5.2.2 Оцінка впливу нанохрому цитрату на показники білкового та ліпідного обміну у щурів на тлі експериментального ЦД

Проведеними біохімічними дослідженнями встановлено, що у сироватці крові щурів з ЕЦД порівняно з інтактними тваринами на 36,5% вищий вміст загальних ліпідів і на 83,2% загального холестерину, в той час, як вміст ЛПВЩ на 36,3% нижчий (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Показники білкового та ліпідного обміну у сироватці крові щурів за дії нанохрому цитрату на тлі цукрового діабету (ЦД) на 14 добу (M±m)

Умови досліджу	Контроль (інтактні тварини), n=6	ЦД (контрольна паталогія), n=6	ЦД + нанохрому цитрат в дозі 0,01 мг/кг, n=6	ЦД + метформін в дозі 200 мг/кг, n=6
Показники у сироватці крові	2	3	4	5
Показники ліпідного обміну				
Загальні ліпіди, г/л	4,14±0,09	5,65±0,34*	4,47±0,07#	4,74±0,25
Холестерин загальний, ммоль/л	2,62±0,14	4,80±0,44*	3,07±0,18#	2,94±0,20#
ЛПВЩ, ммоль/л	0,91±0,03	0,58±0,05*	0,89±0,04#	0,80±0,04#
Показники білкового обміну				
Білірубін загальний, мкмоль/л	5,01±0,24	5,54±0,25	5,26±0,20	5,08±0,25
Загальний білок, г/л	54,43±2,17	54,43±4,53	55,61±2,31	53,50±4,10

1	2	3	4	5
Альбумін, г/л	39,14±±1,29	38,53±1,28	38,17±1,12	37,65±1,19
Креатинін, мкмоль/л	98,84±5,30	110,47±7,13	101,93±6,15	105,51±7,77
Сечова кислота, ммоль/л	0,20±0,01	0,19±0,01	0,19±0,01	0,21±0,01
Сечовина, ммоль/л	7,32±0,55	5,07±0,55*	7,24±0,46#	8,08±0,50

Примітки:

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

Отримані дані не протирічать результатам інших дослідників [203] і можуть бути обумовлені гіперглікемією та інсулінорезистентністю периферичних тканин. У тварин з ЕЦД не виявлено суттєвих порушень білоксинтезувальної і білірубіндетоксуючої функцій печінки, оскільки показники вмісту загального білку, альбумінів, білірубіну, сечової кислоти та креатиніну в сироватці крові вірогідно не відрізняються від показників інтактних тварин. Проте, у сироватці крові таких щурів на 30,7% знизився вміст сечовини, що, найімовірніше, свідчить про порушення функціонування в печінці сечовиноутворення, що також узгоджується з даними літературних джерел [218].

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 (табл. 5.4). 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.

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.

Таким чином, антигіперглікемічний ефект НХЦ при ЕЦД супроводжується нормалізацією порушених показників ліпідного обміну. За ефективністю коригувального впливу на показники вуглеводного та ліпідного обміну при ЕЦД протидіабетична активність НХЦ не поступається препарату порівняння метформіну.

5.2.3 Дослідження морфоструктури підшлункової залози тварин з експериментальним ЦД на тлі впливу нанохрому цитрату

Оскільки основним продуцентом інсуліну в організмі є бета-клітини острівців Лангерганса, проведено дослідження впливу НХЦ на морфоструктуру підшлункової залози на тлі ЕЦД. При цьому досліджували кількість, розподіл за розміром панкреатичних острівців та їх клітинний профіль у порівнянні з контрольною патологією (ЕЦД) та впливом метформіну.

Встановлено, що у інтактних тварин острівці Лангерганса зустрічаються майже в кожному полі зору (99%), розмір їх коливається в середньому в межах $205,0 \pm 12,65$ мкм, клітинний профіль на одному гістологічному зрізі острівця становить $84,0 \pm 5,69$ (рис. 5.4.а).

У тварин з ЕЦД загальна кількість острівців значно менша (до 27% у полі зору), їх розміри в 4,8 разу менші (до $43,0 \pm 4,27$ мкм), форма змінена до неправильної. Клітинний профіль острівців на одному зрізі в 3,3 разу менший (до $25,5 \pm 3,56$) і більшість клітин знаходяться у стані некрозу (рис. 5.4.б).

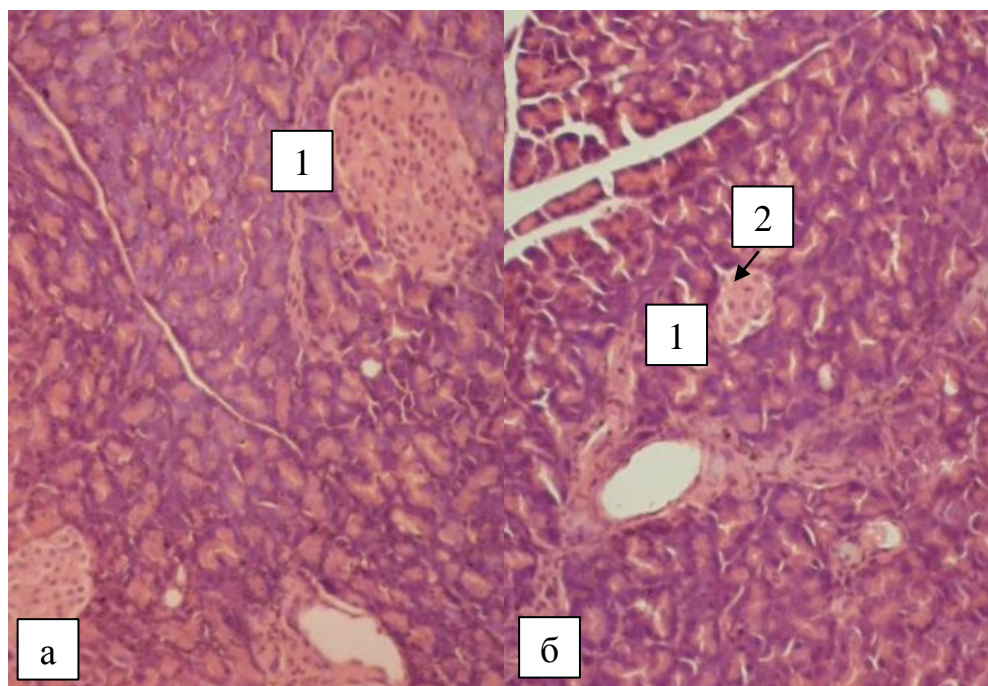


Рис. 5.4 Мікропрепарат острівця підшлункової залози у інтактного щура (а); при ЕЦД (б). 1 - острівець Лангерганса; 2 - група некротизованих клітин. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.10х.

Слід зазначити, що порівняно із тваринами з ЕЦД при застосуванні НХЦ альтеративні прояви в ендокринній частині залози значно зменшилися (рис. 5.5.а). Поряд з тим, що розміри острівців суттєво не відрізнялися від інтактних тварин ($217,5 \pm 19,36$ мкм), їх клітинний профіль виявився у 5 разів більший, ніж при ЕЦД і навіть перевищив такий у інтактних щурів ($133,0 \pm 12,4$ проти $84 \pm 5,69$ у контролі). Про зменшення НХЦ дегенеративних змін у морфоструктурі залози у процесі моделювання ЕЦД свідчить те, що у стані некрозу знаходилися лише поодинокі клітини острівців. Отже, НХЦ у процесі моделювання ЕЦД зменшує токсичний вплив дексаметазону на морфоструктуру залози.

У тварин, яким на тлі ЕЦД вводили метформін, розміри острівців Лангерганса коливалися в межах $140,0 \pm 11,1$ мкм (рис. 5.5.б) і були в 1,5 разу меншими, ніж при застосуванні НХЦ за цих умов. Клітинний профіль на один гістологічний зріз острівця ($67,5 \pm 4,98$) 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.

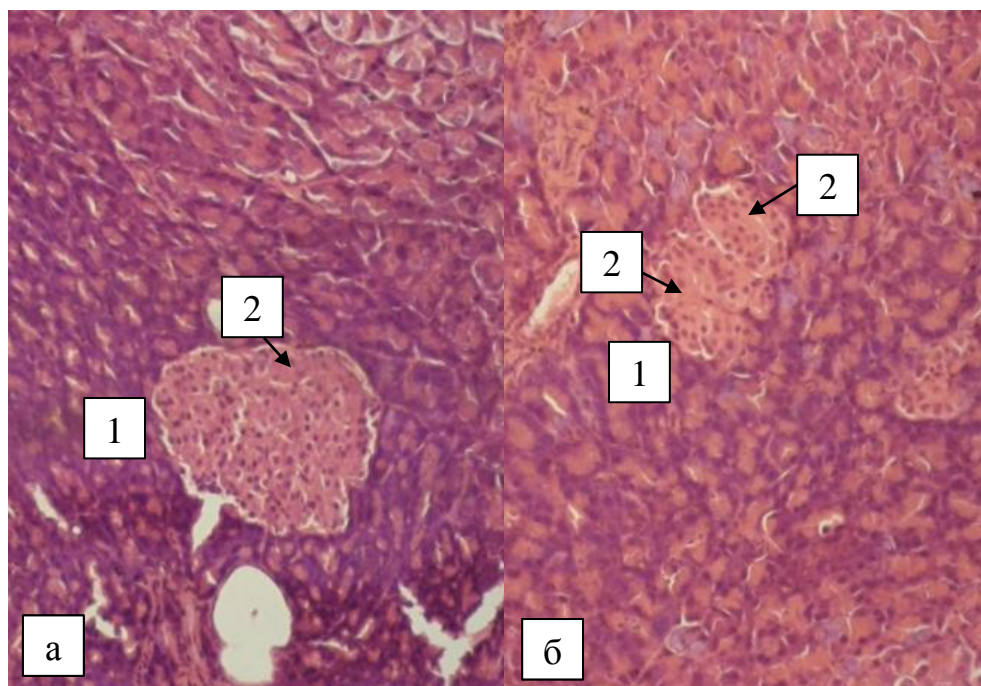


Рис. 5.5 Мікропрепарат острівця підшлункової залози за дії НХЦ (а) та метформіну (б) на тлі ЕЦД. 1 - острівець Лангерганса; 2 - група некротизованих клітин. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.10х.

Отже, проведені патоморфологічні дослідження підшлункової залози щурів при ЕЦД засвідчили виразніший за морфометричними показниками цитопротекторний вплив НХЦ порівняно з дією метформіну.

5.3 Вплив нанохрому цитрату на осмотичну резистентність мембран еритроцитів у щурів з експериментальним ЦД

Вплив НХЦ на стан плазматичних біомембран еритроцитів, досліджено по зміні ОРМЕ у щурів при ЕЦД. Контролем слугували результати дослідження ОРМЕ у інтактних тварин та після тривалого (14 діб) введення НХЦ в умовно-ефективній гіпоглікемічній дозі 0,01 мг/кг. ОРМЕ вивчали на тлі осмотичного гемолізу тварин з використанням різних концентрацій чинника гемолізу – сечовини при збереженні сталої осмолярності розчину. За таких умов осмотичний лізис еритроцитів відбувається завдяки тому, що молекули сечовини за градієнтом концентрації проникають через пори мембран в середину клітини, притягають за собою молекули

води, створюють у клітині підвищений осмотичний тиск, що й призводить до гемолізу. Ця методика дозволяє оцінювати не тільки мінімальну та максимальну осмотичну резистентність клітин, а й динаміку гемолізу в залежності від концентрації сечовини в розчині [205].

У інтактних тварин ОРМЕ зменшується пропорційно збільшенню концентрації сечовини в розчині. Спершу гемолізуються еритроцити зі зниженою стійкістю (старі), а в подальшому й еритроцити молоді з підвищеною стійкістю. Порівняно з контролем у середовищі з низьким вмістом сечовини (пробірка 1) відсоток гемолізованих еритроцитів у тварин, яким вводили НХЦ, виявився у 1,8 разу вищим. Можливо, після повторних уведень НХЦ відбулося прискорене старіння еритроцитів зі збільшенням мембрано-деструктивних процесів у них. При зростанні в середовищі концентрації сечовини (пробірки 2, 3) різниця в ОРМЕ порівняно з контролем поступово зменшується (з 1,8 разу до 1,6 разу, 1,3 разу відповідно), а починаючи з 4 пробірки, де концентрація сечовини ще вища, відсоток гемолізованих еритроцитів за дії НХЦ не відрізняється від показника у інтактних тварин (табл. 5.5).

Таблиця. 5.5

Вплив нанохрому цитрату (0,01 мг/кг, 14 діб) на осмотичну резистентність мембран еритроцитів (%) у інтактних щурів та при ЕЦД (M±m, n=6)

Пробірки	1	2	3	4	5	6
Умови досліджу	Сечовина/натрію хлорид (мл)					
	40/60	45/55	50/50	55/45	60/40	65/35
Ступінь гемолізу (%)						
Інтактні тварини	2,35±0,10	3,55±0,11	13,11±0,37	36,44±0,39	66,25±1,08	87,64±1,11
НХЦ	4,24±0,36*	5,84±0,47*	16,48±0,36*	37,06±0,16	69,47±0,31	88,19±0,29

Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна порівняно з інтактним контролем

($p < 0,05$);

2. n – кількість тварин у групі.

За умов ЕЦД, коли концентрація глюкози в крові тварин збільшилася в 2,6 разу (див. розділ 5.2), ОРМЕ виявилася значно нижчою, ніж у попередніх двох групах тварин. У пробірках з низьким вмістом сечовини відсоток гемолізованих еритроцитів перевищив показник інтактних тварин у 8,2 разу. Еритроцитарні мембрани стали більш проникливі, що знизило їх осмотичну стійкість і призвело до гемолізу.

Застосування НХЦ у тварин з ЦД знизило концентрацію глюкози в крові до значень близьких до фізіологічних ($6,6 \pm 0,40$ ммоль/л) і відсоток гемолізованих еритроцитів при низьких концентраціях сечовини (пробірки 1-3) вірогідно зменшився в середньому вдвічі порівняно з відповідним показником у нелікованих тварин з ЦД (рис. 5.6).

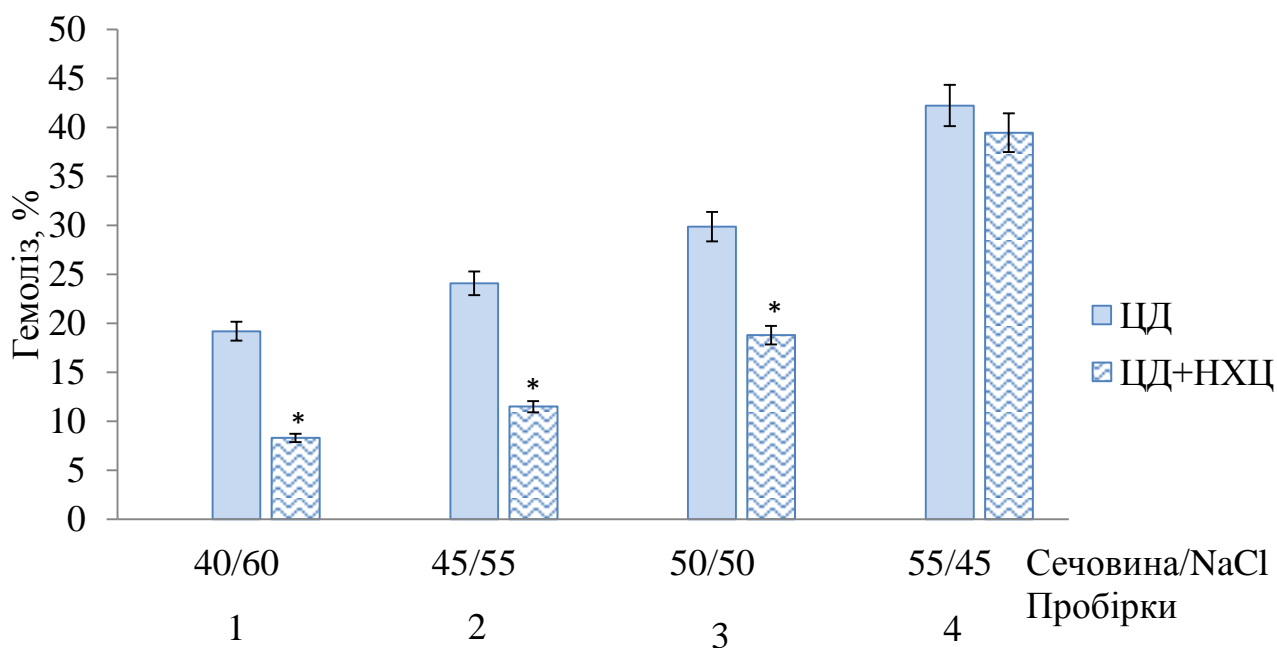


Рис. 5.6 Вплив нанохрому цитрату на осмотичну резистентність мембран еритроцитів у щурів з ЦД, n=6.

Примітки:

- * – різниця показників вірогідна порівняно з ЦД ($p < 0,05$);
- n – кількість тварин у групі.

Отже, слід вважати, що НХЦ на тлі ЕЦД, підвищуючи ОРМЕ, виявляє мембраностабілізуючі властивості. У подальшому, зі збільшенням у середовищі концентрації сечовини показник ОРМЕ суттєво не відрізнявся від інтактних тварин та результатів окремого впливу НХЦ, чи за умов ЕЦД.

У цілому, покращання функціонального стану мембран еритроцитів у тварин з ЦД у відповідь на введення НХЦ в умовно-ефективній дозі, з одного боку, є результатом зменшення вмісту глюкози в крові і зниження негативного впливу гіперглікемії на мембрани еритроцитів, а з іншого – можливим впливом НХЦ на стан оксидантно/антиоксидантного балансу в організмі тварин (зменшення продуктів ПОЛ і підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту), як інтерпретують дослідники [205].

5.4 Вивчення впливу нанохрому цитрату на екскреторну функцію нирок у інтактних тварин

Дослідження впливу НХЦ на функцію нирок у інтактних тварин з'ясувало, що тривалі впродовж 14 діб введення НХЦ у зростаючих дозах (0,01 - 0,04 мг/кг, відповідно, 0,25 - 1% від DL_{50}), по-різному впливають на показники функціонального стану нирок (табл. 5.6). Так, після щоденного введення НХЦ в умовно-ефективній гіпоглікемічній дозі 0,01 мг/кг (0,25% від DL_{50} , при сумарній дозі 0,14 мг/кг) водний діурез у тварин збільшився на 21,6%, концентрація іонів калію у сечі зменшилася в 1,8 разу, його екскреція - в 1,5 разу порівняно з контрольними тваринами. Концентрація іонів натрію в сечі зросла на 21,2% за рахунок зменшення його проксимальної реабсорбції на 13,7% стандартизованої відносної швидкості КФ (на 100 мкл КФ). Порівняно з контрольними тваринами в 2,5 разу збільшився Na^+/K^+ коефіцієнт в сечі. У плазмі крові концентрація іонів калію збільшилася на 33% при деякому зменшенні концентрації іонів натрію. Швидкість КФ зросла на 19,6%, концентрація креатиніну в сечі і плазмі крові не відрізнялися від показників контрольних тварин. Однак, концентрація білка в сечі зросла у два рази, що відповідно позначилось і на його екскреції. Не змінилися

показники фільтраційної, реабсорбційної та екскреторної фракцій іонів натрію, його транспорт на рівні дистального відділу нефрону. На 17,1% зріс амонійний коефіцієнт, що сприяло підвищенню лужності сечі (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

**Вплив курсового (14 діб) введення нанохрому цитрату на функцію нирок
($M \pm m$, $n=6$)**

Умови дослідження / Показники	Контроль	Нанохрому цитрат		
		0,01 мг/кг	0,02 мг/кг	0,04 мг/кг
1	2	3	4	5
Діурез, мл/2 год/100 г	3,7±0,06	4,5±0,18**	4,2±0,13**	3,8±0,19
Концентрація Na ⁺ в сечі, ммоль/л	0,52±0,013	0,63±0,058*	0,58±0,063	0,63±0,079
Екскреція Na ⁺ з сечею, мкмоль/2 год•100 г	1,92±0,669	2,85±0,291	2,38±0,246	2,54±0,899
Проксим. транспорт Na ⁺ , мкмоль/100 мкл КФ	9,486±0,187	8,189±0,598*	8,220±0,462*	9,33±0,506
Дистальний транспорт Na ⁺ , мкмоль/100 мкл КФ	0,88±0,156	0,80±0,113	0,77±0,10	1,326±0,074*
Концентрація K ⁺ в сечі, ммоль/л	12,17±0,917	6,75±1,083**	4,25±0,292***	13,25±4,292
Екскреція K ⁺ з сечею, мкмоль/2 год•100 г	44,87±3,779	29,77±4,571*	17,73±1,615***	49,79±4,96
Натрій/калієвий коефіцієнт, од.	0,04±0,011	0,10±0,016**	0,14±0,02**	0,11±0,01**
Клубочкова фільтрація, мкл/хв•100 г	408,72±26,29	488,83±34,64*	423,99±49,11	264,017±33,78*
Концентрація білка в сечі, мг/л	0,01±0,004	0,02±0,003*	0,02±0,003*	0,036±0,004*

1	2	3	4	5
Екскреція білка з сечі, мг/л•100 г	0,04±0,013	0,09±0,01**	0,08±0,011*	0,14±0,022**
Екскреція іонів водню нмоль/2 год	3,27±0,055	4,06±0,147***	3,71±0,114**	3,34±0,112**
Амонійний коефіцієнт, од.	6,36±0,483	7,45±0,5*	7,95±0,445*	5,99±0,337
рН сечі, од.	7,68±0,028	8,05±0,142*	7,85±0,092	7,68±0,042
Концентрація Na ⁺ в плазмі крові, ммоль/л	133,76±1,53	120,52±0,61**	122,69±0,89**	123,52±0,92**
Концентрація K ⁺ в плазмі крові, ммоль/л	6,58±0,125	8,75±0,333***	9,29±0,688**	8,17±0,167***
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	67,0±8,83	63,3±7,67	64,7±6,67	102,0±6,67**

Примітки:

1. * – різниця вірогідна порівняно з контролем (p<0,05);
2. ** – різниця вірогідна порівняно з контролем (p<0,01);
3. *** – різниця вірогідна порівняно з контролем (p<0,001);
4. КФ – клубочковий фільтрат;
5. n – кількість тварин у групі.

При введенні НХЦ в дозі 0,02 мг/кг (0,5% від DL₅₀) діурез зріс порівняно з контрольними тваринами на 12,2%, що на 9% менше, ніж за дії НХЦ в дозі 0,01 мг/кг (табл. 5.6). Концентрація іонів калію у сечі і його екскреція зменшилися більш значуще – в 2,8 і 2,5 разу, відповідно. Зменшена проксимальна реабсорбція натрію і протеїнурия залишалися на тому ж рівні. Концентрація іонів калію в плазмі крові збільшилася в порівнянні з контрольними тваринами на 41,2%. На попередньому

рівні залишався амонійний коефіцієнт сечі. Інші показники функції нирок не відрізнялися від контрольних.

При ще збільшенні дози НХЦ до 0,04 мг/кг (1% від DL_{50}) діурез зменшився до рівня контрольних тварин. Натрійурез, калійурез, Na^+/K^+ коефіцієнт сечі не відрізнялися від контрольних. Однак, зросла протеїнурія, ниркові втрати білка збільшилися в 3,5 разу. Швидкість КФ зменшилася в 1,5 разу і відповідно збільшилася концентрація креатиніну в плазмі крові, як наслідок ретенційної азотемії. Стабільно високою залишалася гіперкаліємія. Стандартизовані показники екскреції, титрованих кислот і аміаку зросли в 1,4 разу, що суттєво не вплинуло на рН сечі.

Аналізуючи отримані результати щодо впливу НХЦ на показники екскреторної, іонорегулювальної та кислотнорегулювальної функцій нирок слід зазначити, що нефротропний ефект НХЦ залежить від уведеної дози. За дії менших доз зміни в роботі нирок менш виразні, а із збільшенням доз виникають ознаки нефротоксичності - зменшується швидкість КФ, зростає гіперазотемія, збільшуються ниркові втрати організмом білка на тлі гіперкаліємії.

5.5 Дослідження впливу нанохрому цитрату на антитоксичну функцію печінки у інтактних тварин

У фармакологічних дослідженнях одним із способів оцінки впливу досліджуваної речовини на дезінтоксикаційну функцію печінки використовують модель барбітурового сну-наркозу [184]. У залежності від зміни тривалості знаходження тварин у бічному положенні (зменшення, подовження) судять про вплив досліджуваної сполуки на активність ферментів, які беруть участь у біотрансформації барбітурата. У тварин, яким упродовж 14 діб водили в/очер. НХЦ у зростаючих дозах (1; 2,5; 5% від DL_{50} , відповідно, 0,04; 0,11; та 0,22 мг/кг) викликали барбітуровий сон-наркоз введенням тіопенталу-натрію в дозі 50 мг/кг. Латентний період засинання розраховували як різницю часу між терміном введення тіопенталу натрію та часом втрати твариною рефлексу перевертання. Тривалість

сну-наркозу розраховували як інтервал часу між втратою та появою рефлеку перевертання (бічне положення). Як виявилось, у тварин на тлі дії НХЦ в залежності від дози тіопенталовий сон-наркоз настає швидше (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Вплив нанохрому цитрату на тривалість тіопенталового сну-наркозу у щурів ($M \pm m$, $n=8$)

Показники Умови дослідду	Кількість тварин у групі/ кількість тварин, що заснули	Час настання сну-наркозу, сек.	Середня тривалість сну-наркозу, сек.
Контроль (тіопентал натрію, 50 мг/кг)	8/8	176,88±1,53 (100)	82,25±0,59 (100)
Тіопентал натрію + НХЦ 0,04 мг/кг	8/8	128,50±0,87* (72,6)	71,75±0,75* (87,2)
Тіопентал натрію + НХЦ 0,11 мг/кг	8/8	108,63±0,60* (61,4)	63,13±0,88* (76,8)
Тіопентал натрію+ НХЦ 0,22 мг/кг	8/8	91,13±0,72* (51,5)	55,38±1,18* (67,3)

Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна порівняно з контролем ($p < 0,05$);
2. n – кількість тварин у групі;
3. У дужках наведено зміни показника до відносного контролю, %.

Так, після щоденних уведень НХЦ у дозі 0,04 мг/кг латентний період настання сну скоротився на 48,38 сек. (27,4%), у дозі 0,11 мг/кг – на 68,25 сек. (38,6%), а при дозі 0,22 мг/кг тварини засинали швидше на 85,75 сек., тобто майже вдвічі. Отже, в цілому латентний період засинання тварин із збільшенням сумарної дози НХЦ скоротився відповідно на 27,4; 38,6; та 51,5%. Скорочення часу настання тіопенталового сну в 1,4-1,9 разу, ймовірно, обумовлено депримуєчим впливом НХЦ на організм, що спостерігалось у досліджуваних дозах (див. розділ 3). Разом з

тим, на тлі НХЦ відбулося й вірогідне зменшення тривалості знаходження тварин в бічному положенні. Прослідковується прямо пропорційна залежність між уведеною дозою НХЦ та тривалістю барбітурового сну-наркозу у тварин. При введенні сполуки в дозі 0,04 мг/кг тривалість знаходження тварин в бічному положенні скоротилася на 12,8%, у дозі 0,11 мг/кг – на 23,2%, а при введенні 0,22 мг/кг – на 32,7%. Тобто, збільшення дози НХЦ виразніше скорочує тривалість тіопенталового сну-наркозу. Отриманий факт, можна розцінювати посиленням під впливом тривалого введення НХЦ детоксикуючої функції печінки за рахунок активації мікросомних оксигеназ, які беруть участь в метаболізмі тіопенталу натрію [184].

Висновки до розділу 5:

1. Первинний скринінг гіпоглікемічної активності НХЦ, проведений на інтактних щурах за одноразового введення різних доз встановив, що цукрознижувальний ефект НХЦ найвиразніший при дозі 0,01 мг/кг (0,25% від DL_{50}), яку слід вважати умовно-ефективною.

2. Гіпоглікемічна активність НХЦ зберігається і зростає при тривалому (14 діб) в/ш та парентеральному шляхах введення. Однак, із збільшенням курсової дози гіпоглікемічна дія НХЦ зменшується і навпаки (обернено пропорційна залежність).

3. НХЦ на тлі експериментального дексаметазонового ЦД виявляє антигіперглікемічну дію (вдвічі зменшує концентрацію глюкози в плазмі крові), нормалізує вміст інсуліну в сироватці крові та зменшує інсулінорезистентність тканин (індекс НОМА-IR) до рівня інтактних тварин.

4. За антигіперглікемічною активністю, коригувальним впливом на вміст інсуліну та індексом інсулінорезистентності (НОМА-IR) НХЦ при ЕЦД не поступається препарату порівняння метформіну, а захисний вплив його на гістоструктуру підшлункової залози виразніший, ніж у метформіну.

5. Коригувальний антигіперглікемічний ефект НХЦ при ЕЦД супроводжується нормалізацією порушених показників ліпідного обміну. У сироватці крові тварин з ЕЦД, вміст загальних ліпідів знизився на 20,9%, загального

холестерину – на 36% при зростанні вмісту ЛПВЩ на 53,4% поряд з відсутністю впливу НХЦ на вміст загального білка, альбуміну, креатиніну, сечової кислоти та загального білірубіну.

6. НХЦ у тварин з ЕЦД зменшуючи гіперглікемію, підвищує осмотичну резистентність мембран еритроцитів, що свідчить про його мембраностабілізуючу дію.

7. Вплив НХЦ на функціональну діяльність нирок залежить від уведеної дози. При тривалому (14 діб) щоденному введенні НХЦ в менших дозах (0,01 мг/кг, 0,02 мг/кг) зміни в роботі нирок менш виразні, а при збільшенні дози (0,04 мг/кг) нарастають ознаки нефротоксичності – на тлі гіперкаліємії зменшується швидкість КФ, зростає гіперазотемія, збільшуються ниркові втрати білка організмом.

8. НХЦ скорочує тривалість тіопенталового сну-наркозу завдяки, імовірно, посиленню детоксикуючої функції печінки.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Садогурская Е. В., Косуба Р. Б. Влияние нанохрома цитрата на функцию почек в эксперименте. *Рецепт.* 2017. № 3 (20). С. 377–382. (Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).

2. 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 – брала участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).

3. 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 – брала участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).

4. 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.
5. Садогурська К. В. Вплив нанохрому на тривалість барбітурового сну-наркозу. *Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «БДМУ»* м. Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р., Чернівці, «Медуніверситет» 2017. С. 322.
6. 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, Харків, 19–20 квітня 2017 р. Харків, «НФаУ», 2017. С. 485.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Початок ХХІ ст. поповнився новими досягненнями в галузі нанотехнологій, що позначилося на всіх напрямках науки, зокрема й на розвитку біології, медицини та фармації, де наноматеріали знайшли застосування в діагностиці та лікуванні різних захворювань [28-31]. Зміна розміру та форми частинок на нанорівні впливає на властивості раніше відомих сполук і відкриває нові можливості щодо їхнього застосування [41, 53, 59, 61]. В Україні активно проводяться дослідження в галузі нанофармакології та наномедицини, в тому числі, по вивченню лікувальних та токсикологічних властивостей наночастинок біометалів – міді, срібла, заліза, кремнезему та ін. [8, 9, 52, 56, 219, 220].

Нашу увагу привернула хромовмісна наносполука – нанохрому цитрат (НХЦ), яка отримана в Українському державному науково-дослідному інституті нанобіотехнологій і ресурсозбереження шляхом електроімпульсної аквананотехнології під керівництвом д.тех.н. В. Г. Каплуценка та к.тех.н. М. В. Косінова [157, 158]. Адже, відомо, що хром як мікроелемент відіграє важливу роль у вуглеводному та ліпідному обміні, знижує рівень холестерину в крові, бере участь в регуляції продукції та метаболізмі інсуліну, забезпечує функціонування підшлункової залози [121, 142-144]. Проте, на фармацевтичному ринку України станом на тепер немає жодного хромовмісного лікарського засобу, хоча хром у вигляді органічних сполук включено до складу багатьох ДД, які рекомендують вживати при ЦД 2 типу, ожирінні, гіпертонії, для нормалізації обміну речовин тощо [126-129]. Додавання хромовмісних ДД («Хром Активний», «Хром Хелат», «Хромвітал+» та ін.) до харчового раціону тварин та людей засвідчило підвищення чутливості тканин організму до інсуліну, позитивно вплинуло на ліпідний та протеїновий профіль крові [130, 143, 183, 221].

На сьогодні недостатньо вивчена токсикологічна характеристика НХЦ, його біологічні та фармакологічні властивості. Саме тому, метою даної роботи стало вивчення токсикологічних та основних фармакологічних властивостей НХЦ, зокрема, наявність у цієї наносполуки хрому гіпоглікемічної активності, що стало б

експериментальним обґрунтуванням можливого створення на його основі лікарського засобу з протидіабетичними властивостями, чого так потребує практична охорона здоров'я.

Проблема ЦД з огляду на його поширеність, тяжкість перебігу та ускладнень є однією з найактуальніших у світі. За даними ВООЗ кількість хворих на ЦД 2 типу збільшилася із 108 млн в 1980 р. до 422 млн в 2017 р. Поширеність діабету серед осіб старше 18 років зростає з 4,7% в 1980 р. до 8,9% в 2017 р. Згідно прогнозів ЦД 2 типу буде займати сьоме місце серед причин смертності в 2030 р. [165, 166]. В Україні число хворих на ЦД подвоюється кожні 12-15 років [160, 161]. Незважаючи на впровадження у медичну практику нових технологій діагностики та лікування ЦД проблема цієї недуги залишається актуальною

Токсикологічну характеристику НХЦ нами вивчено у гострому та підгострому досліді на щурах за різних шляхів та режимів уведення в організм. Проведені дослідження дали інформацію щодо класу токсичності сполуки, визначення середньосмертельної дози (DL_{50}) за різних шляхів уведення, особливостей поведінки тварини після одноразового та повторних уведень в організм [211, 222]. При цьому встановлено, що картина гострого отруєння щурів НХЦ характеризується ознаками депримуєчого впливу на ЦНС. Причиною смерті тварин, ймовірно, є пригнічення життєво важливих центрів довгастого мозку, зокрема, дихального. Виразність, час настання ознак отруєння чи смерті залежать від дози НХЦ та шляху введення в організм. При в/ш введенні НХЦ менш токсичний, ніж при парентеральному. За показником DL_{50} при в/очер. шляху введення токсичність НХЦ порівняно з в/ш вища у 14,5 разу, а при в/в – у 39,9 разів.

Згідно токсикологічної класифікації [186] на підставі отриманих даних при в/ш шляху введення в організм за величиною показника DL_{50} (65 мг/кг) НХЦ може бути віднесений до III класу «помірно токсичні речовини», а при парентеральному (в/в, в/очер.) введенні – до II класу «високотоксичні речовини», оскільки показники DL_{50} становлять 1,63 мг/кг і 4,47 мг/кг відповідно [187].

При дослідженні безпеки НХЦ за умов підгострого експерименту (повторні щоденні впродовж 14 діб в/очер. введення в дозах, що становлять 1; 2,5; 5% від

DL₅₀) контролювали загальний стан, масу тіла, масові коефіцієнти внутрішніх органів, показники периферичної крові та гістоструктуру внутрішніх органів.

Контроль за динамікою маси тіла тварин засвідчив, що за введення НХЦ у низьких дозах спостерігається незначне збільшення приросту маси тіла тварин, яке суттєво не відрізняється від контрольних, а в подальшому, при збільшенні дози приріст маси тіла тварин зменшується, відстає від контрольних тварин, тобто токсичний вплив НХЦ на організм пропорційно зростає із збільшенням уведеної дози.

При токсикологічному дослідженні НХЦ серед інших інтегральних показників функціонального стану організму, для виявлення органів-мішеней ми використали не тільки показники маси тіла, а й масові коефіцієнти внутрішніх органів (печінка, нирки, серце, легені, селезінка, підшлункова залоза). Проведений аналіз відносної маси внутрішніх органів до кінцевої маси тіла тварин після тривалого введення НХЦ у зростаючих дозах (0,04; 0,11; 0,22 мг/кг, що склали відповідно 1; 2,5; 5% від DL₅₀) не виявив відхилень масових коефіцієнтів печінки, нирок, серця, селезінки та підшлункової залози порівняно з інтактними тваринами. Однак, масовий коефіцієнт легенів при введенні НХЦ у дозі 0,22 мг/кг зменшився на 24,8% ($p < 0,05$), що узгоджується з порушеннями дихання, яке спостерігалось при нагляді за поведінкою тварин [223].

У периферичній крові тварин за тривалого введення НХЦ у дозі 0,01 мг/кг вірогідних змін з боку показників крові не виявлено, що спостерігали й інші автори [224]. Однак, при введенні більших доз НХЦ вміст гемоглобіну в крові прогресивно зменшився – на 7% (при дозі 0,04 мг/кг), на 14,6% (при дозі 0,11 мг/кг) і на 23,7% (при дозі 0,22 мг/кг) порівняно з контрольними тваринами, що свідчить про зростання гемотоксичного впливу НХЦ. Отриманий факт може бути обумовлений, ймовірно, зменшенням заліза в організмі тварин. Відомо, що біологічно активною формою Cr³⁺ в організмі є хромодулін (LMWCr) [30]. Основним білком – носієм для Cr³⁺ є трансферин, протеїн сироватки крові, який зв'язує іони заліза за нейтрального і дещо лужного рН середовища на 30%, а решта – інші іони [138]. Існує думка, що Cr³⁺ конкурує із залізом за зв'язування із трансферином. Так, при додаванні

пацієнтам до харчового раціону Cr^{3+} в кількості 200 мкг/добу впродовж 8 тижнів встановлено незначне зменшення насичення залізом трансферину в організмі людини [139]. Зв'язування трансферином заліза, який конкурентно витісняє Cr^{3+} , може сприяти виникненню у людини ЦД [140].

У досліджуваних дозах НХЦ не вплинув на показник ШОЕ, а незначне зниження кількості еритроцитів у крові тварин виявилось не вірогідним. Разом з тим, із збільшенням дози НХЦ при тривалому застосуванні зростає кількість лейкоцитів у периферичній крові. Якщо після тривалого введення НХЦ в дозі (0,04 мг/кг) кількість лейкоцитів збільшилась на 14,5% ($p < 0,05$), то при дозі 0,11 мг/кг – на 27,1% ($p < 0,05$), а при дозі 0,22 мг/кг, що становить (5% від DL_{50}), лейкоцитоз вірогідно зріс на 43,4% порівняно з контрольними тваринами [225]. Подібну реакцію з боку лейкоцитів спостерігали й інші дослідники при введенні НХЦ в менших дозах впродовж місяця [224], що, ймовірно, є захисною реакцією організму тварин на введену сполуку. Достовірнішу інформацію може дати якісна картина лейкоцитарної формули.

Патоморфологічні дослідження гістроструктури печінки, нирок, серця, легенів, селезінки, підшлункової залози за умов підгострого експерименту відхилень від норми не виявили. Однак, при введенні НХЦ в дозі 0,22 мг/кг у легенях спостерігались пошкодження епітеліальних клітин бронхів переважно дрібного та середнього калібру у вигляді десквамації епітеліоцитів з поширенням даного процесу на $64,8 \pm 0,95\%$ клітин. Мало місце також ураження стінок респіраторних відділів легенів (альвеоли, респіраторні бронхіоли) з переважанням процесів під плеврою, що супроводжувалось їх потовщенням внаслідок проліферації стромальних клітин. При поширеному дослідженні нирок поряд з тим, що патоморфологічних змін у мозковій речовині та сосочку не виявлено, у кірковій речовині нирок після введення НХЦ в аналогічній дозі (0,22 мг/кг) спостерігались патологічні зміни епітеліоцитів проксимальних каналців у вигляді гідропічного їх набухання з охопленням $28,2 \pm 0,74\%$.

Отже, патоморфологічні дослідження внутрішніх органів після тривалих уведень НХЦ в досліджуваних дозах засвідчили, що основними органами-мішенями

його токсичної дії є легені та нирки. Що проявляється при введенні більших доз, ймовірно, обумовлено накопиченням сполуки в цих органах.

Із даних літератури відомо, що хром як мікроелемент відіграє важливу роль не лише в обміні речовин, а й бере участь у регуляції роботи серцево-судинної системи [22, 143, 144]. Хром нормалізує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, перешкоджає розвитку атеросклерозу, виникненню інфарктів, інсультів тощо. Нами досліджено вплив НХЦ на діяльність серця та стан гемодинаміки не лише в аспекті вивчення впливу на серцево-судинну систему, функції якої спрямовані на підтримку гомеостазу в організмі, а й з точки зору того, що кровоносна система поряд з іншими функціями виконує й екскреторну.

Оскільки, досліджень щодо впливу наночастинок хрому на серцево-судинну систему не проводилось, нами вперше вивчено вплив різних доз НХЦ на показники кардіо- та системної гемодинаміки у гострому досліді на кролях [226, 227]. Отримані результати засвідчили, що при в/в фракційному введенні НХЦ в початковій дозі (0,9 мг/кг) через 30 хв змін у показниках кардіо- і гемодинаміки не відбулося порівняно з вихідним рівнем. Повторне введення НХЦ в дозі втричі більшій (2,7 мг/кг) при сумарній дозі 3,6 мг/кг також не викликало зміни в реєстрованих показниках. Однак, при наступному повторному введенні НХЦ в аналогічній дозі (сумарна доза 6,3 мг/кг) через 15 хв відбулося зниження АТ_с на 6,1% ($p < 0,05$), а через 60 хв від початку введення – на 10% ($p < 0,05$) порівняно із вихідним значенням. Через наступні 15 хв (30 хв) від початку введення зменшився ХОК на 7,2% ($p < 0,05$). Ймовірно, як наслідок зниження АТ_с на 6,8% вірогідно знизилась показники СІ і ДС. У результаті зменшення ХОК через 15 і 60 хв знизилась показники РІЛШ і РУЛШ на 12-13% ($p < 0,05$) відповідно. Таким чином, зареєстровані зміни показників гемодинаміки після повторного введення НХЦ, що в сумарній дозі склало 6,3 мг/кг, свідчать про зниження насосної функції серця, яке відбулося при збільшенні концентрації НХЦ в крові.

У контрольних тварин на тлі уретанового наркозу спостерігалось також зниження АТ_с на 14,4% ($p < 0,05$), РІЛШ – на 18,8% ($p < 0,05$), РУЛШ – на 20,7% ($p < 0,05$), порівняно із вихідним значенням при відсутності вірогідних змін

показників кардіо- і системної гемодинаміки (ЧСС, P_{\max} ЛШ, ХОК, УОК, СІ, СпІ, ДС та ЗПО). Слід відзначити, що виявлені показники зміни динаміки всіх реєстрованих показників за дії НХЦ при порівнянні з контрольною групою тварин, яким вводили лише 0,9% розчин NaCl, а також зі значеннями, отриманими безпосередньо перед введенням повторної дози НХЦ у дослідних тварин виявились статистично не вірогідними. А тому зниження деяких показників, що характеризують кардіо- і гемодинаміку не пов'язано з токсичним впливом НХЦ на серцево-судинну систему, а, ймовірно, обумовлено дією наркозу. Тим більше, що попередньо проведені нами дослідження гістроструктури внутрішніх органів в дослідях на щурах після повторних (14 діб) уведеннь НХЦ у зростаючих дозах патоморфологічних змін у серцевому м'язі не виявили [222].

Отже, НХЦ за умов гострого експерименту в динаміці збільшення доз на тлі уретанового наркозу у кролів не викликає вірогідних порушень показників системної і кардіогемодинаміки порівняно як з вихідним їх рівнем у дослідних, так і відповідними показниками у контрольних наркотизованих тварин.

У залежності від уведеної дози НХЦ по-різному впливає на стан про- та антиоксидантного балансу в організмі щурів [228]. 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% ($p < 0,01$) ОМБ у плазмі крові). Зниження інтенсивності вільнорадикального окислення ліпідів і ОМБ відбувається на фоні активації функціонування систем антиоксидантного захисту організму тварин, оскільки загальна АОА плазми крові щурів була вищою, ніж у контрольних. При цьому у плазмі крові на 29,8% ($p < 0,01$) підвищився вміст вільних SH-груп, порівняно з контрольними тваринами.

Отримані нами результати щодо антиоксидантного ефекту малих доз НХЦ узгоджуються з даними літератури. Дослідниками встановлено, що при додаванні хрому цитрату в дозі 0,01 мг/кг до корму тварин, підвищувалася активність основних антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та відновленого Г-SH у гемолізатах еритроцитів крові [26].

На підставі результатів власних досліджень і даних літератури можна припустити, що антиоксидантна активність низьких доз НХЦ зумовлена активацією системи антиоксидантного захисту – збільшенням активності ключових ферментів антиоксидантного захисту для знешкодження активних форм кисню та гідропероксидів.

За дії високих доз НХЦ – DL_0 , DL_{50} (відповідно 3; 4,47 мг/кг) відбувається, навпаки, порушення оксидантно/антиоксидантного балансу в бік зростання прооксидантної активності. При введенні НХЦ в дозі 4,47 мг/кг зріс вміст ОМБ на 34,5% ($p < 0,05$) і ТБК-АП на 28,3% ($p < 0,05$). Поряд із зростанням прооксидантної активності плазми крові вірогідно зменшується її АОА (загальна АОА на 27,1% ($p < 0,05$), вміст Г-SH зменшився на 16,9% ($p < 0,05$)). При введенні НХЦ в дозі 4,47 мг/кг у крові на 18,4% ($p < 0,05$) знизилась активність КТ.

Як і в крові, у гомогенатах печінки знизилась активність КТ (на 26,3; 20,5%, $p < 0,05$) та вміст Г-SH (на 24,3; 15,2%, $p < 0,05$) порівняно з контрольними тваринами. При цьому, відповідно зріс вміст ТБК-АП на 22,9; 34% ($p < 0,05$) та ОМБ – на 51,9; 58,3% ($p < 0,05$) порівняно з контрольними тваринами, що свідчить про оксидативний стрес, значне зростання прооксидантної активності при введенні токсичних доз НХЦ.

З огляду на дозозалежний вплив НХЦ на стан про- та антиоксидантної систем організму, одним із способів підвищення безпечності застосування НХЦ доцільним може бути призначення речовин-коректорів з метаболітотропною дією, до яких, зокрема, відноситься вітчизняний антиоксидантний лікарський засіб тіотриазолін, який має низьку токсичність і високу біологічну активність [212-214].

Після введення тіотриазоліну на тлі токсичних доз НХЦ зросла АОА плазми крові, знизився вміст ТБК-АП та ОМБ порівняно з нелікованими тваринами. У печінці тварин поряд із зменшенням вмісту ОМБ і ТБК-АП зросла активність КТ (на 27,7%, $p < 0,05$).

Антитоксичну дію тіотриазоліну вивчали і за показником виживаності тварин при введенні НХЦ в токсичних дозах. Введення тіотриазоліну з лікувальною метою значно зменшило загальні прояви отруєння, подовжило життя тварин, летальність

наставала пізніше – на 6-8 добу і була вірогідно нижчою [229, 230].

Зважаючи на дані літератури [121, 142, 144], що хром як мікроелемент відіграє важливу роль у вуглеводному обміні, допомагає підтримувати нормальний рівень глюкози в крові завдяки регуляції продукції та метаболізму інсуліну, нами при вивченні фармакологічних властивостей НХЦ, в першу чергу, приділено увагу дослідженням можливої гіпоглікемічної дії НХЦ, яке проведено як у інтактних тварин, так і антигіперглікемічної активності у тварин з експериментальним (дексаметазоніндукованим) ЦД [230-234].

На стадії первинного скринінгу встановлено, що цукрознижувальний ефект після одноразового та тривалого в/очер. введення інтактним тваринам НХЦ у широкому діапазоні доз (від 0,25 до 5% від DL_{50}) залежить від дози, тривалості та шляху введення. Якщо після одноразового уведення НХЦ у дозах (0,22; 0,11 мг/кг) гіпоглікемічний ефект не виявлено, при введенні менших доз (0,04; 0,02 мг/кг) він був не вірогідним, то при введенні НХЦ у дозі 0,01 мг/кг концентрація глюкози в крові знизилася на 17,6% ($p < 0,05$) порівняно з контрольними тваринами. Отже, в діапазоні досліджуваних доз, що різнилися в понад 20 разів, гіпоглікемічний ефект НХЦ виявився найвиразніший у дозі (0,01 мг/кг, 0,25% від DL_{50}), яку можна вважати умовно-ефективною. Подібний гіпоглікемічний ефект спостерігається і при в/ш введенні НХЦ в даній дозі.

Порівняння цукрознижувального ефекту НХЦ у інтактних тварин за умов одно- та тривалого (14 діб) уведення в аналогічних дозах, свідчить, що гіпоглікемічний ефект НХЦ виразніший за умов тривалих уведень (в середньому в 1,5 рази, $p < 0,01$). Крім того, як і після одноразового введення, зберігається обернено пропорційна залежність між цукрознижувальним ефектом і уведеною дозою НХЦ: у менших дозах гіпоглікемічний ефект виразніший, ніж у більших і навпаки.

Слід зазначити, що при в/ш тривалому (14 діб) введенні НХЦ цукрознижувальний ефект, як і після в/очер. введення, зберігається і зростає із збільшенням тривалості введення сполуки. Отримані результати гіпоглікемічної активності НХЦ при тривалому введенні різними шляхами (в/ш, парентеральному) свідчить з одного боку, про відсутність толерантності до повторних уведень НХЦ, а

з іншого – посилення гіпоглікемічної активності сполуки, механізм якого ще належить дослідити.

У тварин з модельною патологією (дексаметазоніндукований ЦД) досліджували ефективність антигіперглікемічної дії НХЦ у порівнянні з референс-препаратом метформіном. Вибір в/ш введення НХЦ обумовлений декількома причинами. По-перше, згідно наших досліджень (розділ 3) при в/ш шляху надходження в організм НХЦ менш токсичний, а по-друге, ЦД, викликаний уведенням дексаметазону, відтворює у тварин ЕЦД 2 типу, при лікуванні якого, зазвичай, тривало застосовують пероральні гіпоглікемічні лікарські засоби. По-третє, специфічну антидіабетичну активність НХЦ при ЕЦД порівнювали з ефективністю гіпоглікемічного засобу метформіну, який застосовують у хворих на ЦД ентерально.

У процесі моделювання ЦД на 14 добу глікемія у тварин збільшилася в 2,6 разу ($p < 0,01$), що стало вірогідною ознакою відтворення ЕЦД 2 типу [203]. При цьому, із даних літератури відомо [202], що порушується секреторна функція панкреатичних бета-клітин, розвивається інсулінорезистентність, підвищується толерантність до вуглеводів. При ЦД 2 типу спостерігається гіперглікемія, зумовлена зниженням чутливості інсулінзалежних органів до інсуліну, що призводить до їх нездатності поглинати глюкозу з крові та її утилізувати в тканинах, насамперед у м'язах, печінці, жировій тканині. Крім того, ЦД 2 типу супроводжується не лише суттєвими порушеннями вуглеводного, а й ліпідного та білкового обміну [162, 168].

Застосування НХЦ у тварин з ЕЦД знизило рівень глюкози крові в 2,1 рази ($p < 0,01$), що вірогідно не відрізнялося від антигіперглікемічного ефекту метформіну (гіперглікемія знизилася в 2 рази, $p < 0,01$).

На тлі ЕЦД під впливом НХЦ і метформіну рівень інсулінемії вірогідно знизився відповідно у 2,3 та 2,6 разу ($p < 0,01$). Якщо як наслідок низької чутливості периферичних тканин до дії інсуліну при ЕЦД індекс НОМА-IR (інсулін-глюкозний зв'язок) виявився у 7,2 разу ($p < 0,01$) вищим, ніж у інтактних тварин, то при застосуванні НХЦ чи метформіну індекс НОМА-IR, навпаки, знизився в 6,4 та

6,8 разу ($p < 0,01$), відповідно, і суттєво не відрізнявся від показників у інтактних тварин

Аналізуючи результати дослідження антигіперглікемічної активності НХЦ на тлі ЕЦД, встановлено, що поряд із суттєвим зниженням концентрації глюкози в крові нормалізується вміст інсуліну в сироватці крові тварин та індекс НОМА-IR, що свідчить про зменшення толерантності інсулінзалежних органів до глюкози під впливом НХЦ до рівня інтактних тварин.

Виразність антигіперглікемічного ефекту НХЦ при ЕЦД подібна препарату порівняння метформіну. За даними літератури відомо, що цукрознижувальна активність метформіну зумовлена впливом на різні етапи вуглеводного обміну в організмі: зменшенням резистентності тканин до інсуліну; підвищенням утилізації глюкози м'язовою та жировою тканинами; пригніченням біосинтезу глюкози в печінці а також зниженням всмоктування глюкози з кишечника в кров [175-180]. Якому із перелічених механізмів надати перевагу за дії НХЦ можуть допомогти додаткові дослідження щодо вивчення поглибленого механізму протидіабетичної активності НХЦ, в тому числі на репарацію бета-клітин підшлункової залози.

Із даних літератури також відомо, що коригувальний гіпоглікемічний ефект НХЦ спостерігається і на тлі інших моделей ЕЦД (стрептозотоциніндукований ЦД) [235], а також при застосуванні хрому цитрату при алоксановому ЦД [236].

Можливо, з антигіперглікемічною дією НХЦ опосередковано пов'язаний і позитивний антиоксидантний його ефект, який спостерігається за дії менших доз. Адже, покращення утилізації глюкози тканинами та енергетичного метаболізму в цілому сприяє як посиленню синтезу білків, зокрема ферментів антиоксидантного захисту, так і забезпеченню резервів відновленого Г-SH. Як доведено дослідниками [237], впоювання щурам НХЦ у дозі 10 мкг/кг супроводжується зростанням у еритроцитах крові активностей ферментів гліколізу (гексокінази та лактатдегідрогенази), а також ключового ферменту пентозофосфатного шляху окислення глюкозо-6-фосфату – глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, яка є одним із основних постачальників НАДФН для відновлення Г-SH за участю глутатіонредуктази.

Проведеними нами біохімічними дослідженнями встановлено, що у сироватці крові щурів з ЕЦД порівняно з інтактними тваринами на 36,5% ($p < 0,05$) вищий вміст загальних ліпідів і на 83,2% ($p < 0,05$) – загального холестерину, в той час, як вміст ЛПВЩ на 36,3% ($p < 0,05$) нижчий. У тварин не виявлено суттєвих порушень білоксинтезувальної і білірубіндетоксикуючої функцій печінки, оскільки показники вмісту загального білку, альбумінів, білірубіну, сечової кислоти та креатиніну в сироватці крові вірогідно не відрізняються від показників контрольних тварин. Проте, у сироватці крові таких щурів на 30,74% ($p < 0,05$) знизився вміст сечовини, що, найімовірніше, свідчить про порушення функціонування в печінці сечовиноутворення, що також узгоджується з даними джерел літератури [218].

У тварин з ЕЦД, лікованих НХЦ, вміст загальних ліпідів у сироватці крові знизився на 20,9% ($p < 0,05$), вміст загального холестерину – на 36,0% і на 53,4% ($p < 0,05$) зріс вміст ЛПВЩ. Вміст сечовини в сироватці крові піднявся до рівня інтактних тварин. Отримані дані свідчать про гіполіпідемічну, гіпохолестеринемічну дію НХЦ, ймовірну, нормалізацію сечовиноутворення в печінці поряд з відсутністю впливу НХЦ на вміст загального білка, альбуміну, креатиніну, сечової кислоти та загального білірубіну за умов ЕЦД.

Профілактично-лікувальне введення метформіну також запобігло розвитку метаболічних порушень, які виникли при ЕЦД. Порівняно з нелікованими тваринами у сироватці крові на 38,8% ($p < 0,05$) знизився вміст загального холестерину і на 37,9% ($p < 0,05$) підвищився вміст ЛПВЩ. Всі інші показники в сироватці крові суттєво не відрізнялися від інтактних тварин.

Отже, антигіперглікемічний ефект НХЦ при ЕЦД супроводжується нормалізацією порушених показників ліпідного обміну. За ефективністю коригувального впливу на показники вуглеводного та ліпідного обміну НХЦ при ЕЦД не поступається препарату порівняння метформіну.

Оскільки основним продуцентом інсуліну в організмі являються бета-клітини острівців Лангерганса, нами проведено дослідження впливу НХЦ на морфоструктуру підшлункової залози. При цьому, досліджували кількість, розподіл за розміром панкреатичних острівців та їх клітинний профіль у порівнянні з

інтактним контролем, контрольною патологією (ЕЦД) та впливом метформіну.

При застосуванні НХЦ на тлі ЕЦД альтеративні прояви в ендокринній частині залози значно зменшилися. Хоча розміри острівців суттєво не відрізнялися від інтактних тварин, їх клітинний профіль виявився у 5 разів більший, ніж при ЕЦД і навіть перевищив такий у інтактних щурів, можливо, завдяки відновленню інсулін-продукуючих клітин. У стані некрозу знаходилися лише поодинокі клітини острівців, що свідчить про зменшення НХЦ токсичного впливу дексаметазону на морфоструктуру залози у процесі моделювання ЕЦД.

У тварин, яким вводили метформін на тлі ЕЦД, розміри острівців Лангерганса були в 1,5 разу менші, 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 цитопротекторний вплив НХЦ на гістоструктуру залози порівняно з дією метформіну.

Таким чином, порівнюючи протидіабетичну активність НХЦ порівняно з метформіном, механізми якого вже відомі, цілком імовірно, що застосування НХЦ при ЦД 2 типу запобігає наростанню гіперглікемії шляхом збільшення чутливості інсулінозалежних тканин до гормону та покращення утилізації в них глюкози, запобігає атрофії панкреатичних острівців. Окрім того, НХЦ на фоні ЦД 2 типу стримує суттєві порушення ліпідного обміну, виявляє гіполіпідемічний та гіпохолестеринемічний ефекти.

У руслі вивчення впливу НХЦ на стан плазматичних біомембран еритроцитів, який відіграє важливу роль у регуляції гомеостазу і забезпечує біохімічні та фізіологічні процеси в організмі, нами проведено дослідження впливу НХЦ на ОРМЕ у щурів зі створеною модельною патологією ЦД [238, 239]. ОРМЕ вивчали на тлі осмотичного гемолізу тварин з використанням різних концентрацій чинника гемолізу – сечовини при збереженні сталої осмолярності розчину.

За умов ЕЦД, коли концентрація глюкози в крові тварин збільшилася 2,6 разу ($p < 0,01$), ОРМЕ виявилася значно нижчою. У пробірках з низьким вмістом сечовини

відсоток гемолізованих еритроцитів перевищив показник контрольних тварин у 8,2 разу ($p < 0,05$). Еритроцитарні мембрани стали більш проникливі, що знизило їх осмотичну стійкість і призвело до гемолізу. Зменшення ОРМЕ є наслідком активації в організмі ВРОЛ та зниження активності систем АОЗ [240]. Можливо, зниження стійкості еритроцитів до осмотичного гемолізу при ЦД відбулося і за рахунок зростання кількості менш стійких (старих) еритроцитів, у яких зросли мембранно-деструктивні процеси. З іншого боку, гіперглікемія, що має місце при ЦД, за умов інтенсифікації поліолового шляху розпаду глюкози, призводить до накопичення в клітинах осмотично активних метаболітів – сорбітолу та фруктози, що також сприяє набряку та зниженню осмотичної стійкості еритроцитів, підвищуючи показник гемолізу [241].

Застосування НХЦ у тварин з ЦД знизило концентрацію глюкози в крові до значень близьких до фізіологічних і відсоток гемолізованих еритроцитів при низьких концентраціях сечовини вірогідно зменшився у середньому вдвічі порівняно з відповідним показником у тварин з ЕЦД. Слід вважати, що НХЦ на тлі ЕЦД, підвищуючи ОРМЕ, виявляє мембраностабілізуючі властивості.

Можна припустити, що покращання функціонального стану еритроцитів у тварин з ЦД у відповідь на введення НХЦ, з одного боку, є результатом зменшення вмісту глюкози в крові і зниження негативного впливу гіперглікемії (глюкозотоксичності) на мембрани еритроцитів, а також впливом НХЦ на стан оксидантно-антиоксидантного балансу в організмі тварин (зменшення продуктів ПОЛ і підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту).

Проводячи токсико-фармакологічні дослідження нової сполуки вважалось за доцільне дослідити її вплив на функціональну діяльність органів, що беруть участь у процесах метаболізму, детоксикації та екскреції. Загальновідомо, що основним ефекторним органом, через який екскретуються кінцеві продукти метаболізму, лікарські та токсичні речовини є нирки [207, 242].

У процесі дослідження впливу різних доз НХЦ на функцію нирок з'ясувалося, що повторні 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

[243, 244]. Так, після щоденного введення НХЦ в 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 в 1,8 разу ($p < 0,01$) зменшилася концентрація іонів калію і в 1,5 разу його екскреція, що призвело до затримки іонів калію в організмі. Концентрація іонів натрію в сечі зросла на 21,2% ($p < 0,05$) за рахунок зменшення на 13,7% ($p < 0,05$) його проксимальної реабсорбції, стандартизованої відносно швидкості КФ. 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 не відрізнялася від показників контрольних тварин. У сечі вдвічі ($p < 0,05$) зросла концентрація білку. Збільшилася екскреція іонів водню, зріс амонійний коефіцієнт, що сприяло підвищенню лужності сечі.

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 протеїнурія 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 ще більшому зростанні дози НХЦ (0,04 мг/кг) діурез зменшився до рівня контрольних тварин, натрійурез, калійурез, Na^+/K^+ коефіцієнт сечі не відрізнялися від контрольних. Однак, зросла протеїнурія, ниркові втрати білка збільшилися в 3,5 разу ($p < 0,01$). Швидкість КФ зменшилася в 1,5 разу ($p < 0,05$) і відповідно збільшилася концентрація креатиніну в плазмі крові, як наслідок ретенційної азотемії. Стабільно високою залишалася гіперкаліємія. Стандартизовані показники екскреції протонів, титрованих кислот і аміаку зросли в 1,4 разу, що суттєво не вплинуло на рН сечі.

Аналізуючи в цілому дані щодо впливу НХЦ на функцію нирок в діапазоні вивчених доз встановлено, що дія сполуки за умов підгострого експерименту

залежить від сумарної дози. Так, за дії менших доз зміни в роботі нирок після водного навантаження мало виражені. На рівні контрольних показників залишаються швидкість КФ, вміст креатиніну в сечі і плазмі крові, нирковий транспорт іонів натрію, хоча дещо збільшився діурез. Звертає на себе увагу зменшення концентрації іонів калію в сечі і зростання його в плазмі крові (калійзатримувальний ефект) на тлі деякого зниження концентрації іонів натрію. Зі збільшенням доз зростає затримка іонів калію в організмі при стабільному зменшенні калійурезу. Така затримка калію в організмі може бути обумовлена різними причинами – ренальними та екстраренальними факторами. До затримки калію в організмі може призвести зменшення активності альдостерону, порушення функції епітелію дистального відділу нефрону (зменшення секреції іонів калію), зменшення кількості функціонуючих нефронів, або ж надходження калію в кров в результаті пошкодження тканин [245]. Крім того, гіперкаліємія також може бути результатом екстраренальних впливів – перерозподілу іонів калію з внутрішньоклітинного простору в позаклітинний, що можливе при метаболічному ацидозі, коливаннях концентрації глюкози та інсуліну в крові.

Як відомо, вагомим показником нефротоксичності є протеїнурія [245]. Втрати значної кількості білка можуть бути пов'язані як з порушенням функції фільтраційного бар'єру гломерулярного апарату нирок, так і зниженням здатності проксимальних каналців реабсорбувати білок. Про нефротоксичність НХЦ у великих дозах свідчить також помітне падіння швидкості КФ та ретенційна гіперазотемія. У цілому, отримані дані дають підставу вважати, що при збільшенні доз НХЦ порушується функція не тільки каналцевого апарату нирок, але й гломерул нефрону з розвитком тубуло-інтерстиційного синдрому [246].

Отже, отримані нами результати дослідів засвідчили, що нефротропний ефект НХЦ залежить від уведеної дози. При введенні менших доз зміни у роботі нирок менш виразні, а із збільшенням доз виникають ознаки нефротоксичності – зменшується швидкість клубочкової фільтрації, зростає гіперазотемія, ниркові втрати білка на тлі гіперкаліємії. Про нефротоксичність НХЦ свідчать також результати патоморфологічного дослідження – наявність дегенеративних змін у

ниркових каналцях щурів при введенні високих доз НХЦ [222]. Нефротоксичність хрому подібна до дії інших важких металів [123, 242]. Загальновідомим є застосування сполуки хрому – калію хромату з метою моделювання ниркової патології, особливо за необхідності відтворення у лабораторних тварин ниркової недостатності при пошуку нових ефективних лікарських препаратів з нефропротекторною дією [247-249].

Для скринінгової оцінки впливу НХЦ на дезінтоксикаційну функцію печінки використовували модель барбітурового (тіопенталового) сну-наркозу, який викликали на тлі тривалого (14 діб) введення різних доз НХЦ (1%-5% від DL_{50} , 0,04-0,22 мг/кг). 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 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 організм у досліджуваних дозах, який спостерігали при вивченні токсичності даної сполуки.

Поряд з цим, після тривалого введення НХЦ відбулося вірогідне скорочення тривалості знаходження тварин у бічному положенні. Прослідковувалася пропорційна залежність між уведеною дозою НХЦ і тривалістю барбітурового сну-наркозу. 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% ($p < 0,05$). Тобто, збільшення дози НХЦ виразніше скорочує тривалість тіопенталового сну-наркозу [250]. Отриманий факт, можна розцінювати, ймовірно, посиленням під впливом НХЦ детоксикуючої функції печінки за рахунок активації мікросомних оксигеназ, які беруть участь в метаболізмі тіопенталу [184].

Таким чином, результати проведених досліджень дають інформацію про токсикологічну характеристику вперше отриманої в Україні наносполуки хрому – НХЦ і встановлену важливу фармакологічну дію – здатність зменшувати гіперглікемію подібно до протидіабетичного препарату порівняння метформіну, що відкриває шлях для подальших досліджень, можливого створення на основі НХЦ

лікарського засобу або його композиту з іншими відомими гіпоглікемічними засобами. Оскільки, межу між терапевтичною і токсичною дозою сполуки остаточно не визначено, саме тому суворий контроль залежності доза-ефект при подальшому дослідженні властивостей НХЦ повинна зайняти ключову роль у реалізації нових препаратів.

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, L. H. 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 каналців 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 (мембраностабілізуючі 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 мікосомних 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Crawford K. Review of 2017 diabetes standards of care. *Nurs. Clin. North Am.* 2017. Vol. 52, № 4. С. 621–663.
2. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 / K. Ogurtsova et al. *Diabetes Res. Clin. Pract.* Vol. 128. P. 40–50.
3. Ткаченко В. І. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет серед населення світу та України за 2003-2013 рр. *Ліки України.* 2014. № 4 (21). С. 55–59.
4. Цитовський М. Н. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина».* 2017. Вип. 1 (55). С. 168–177.
5. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація / І. С. Чекман та ін. К.: Поліграф плюс, 2012. 328 с.
6. Чекман І. С. Нанонаука: медико-біологічні основи. К.: Видавничий дім Медкнига. 2017. 220 с.
7. Савченко Д. С. Експериментальне обґрунтування протимікробної та сорбційної активності ентеросорбенту з наносріблом: автореф. дис. канд.фарм.наук: 14.03.05 / НФаУ. Х., 2014. 20 с.
8. Протианемічна активність субстанції наночастинок заліза за умов перорального введення щурам / А. М. Дорошенко та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2014. № 3 (39). С. 12–19.
9. Прискока А. О. Експериментальне обґрунтування фармакологічних властивостей наночастинок срібла: автореф. дис. канд.фарм.наук: 14.03.05 / НФаУ. Х., 2016. 22 с.
10. Сімонов П. В. Експериментальне дослідження фармакологічних властивостей наночастинок міді та їх кон'югату з цефтріаксоном: автореф. дис. канд.фарм.наук: 14.03.05 / НФаУ. Х., 2016. 20 с.
11. Головенко М., Ларіонов В. Адресна доставка наносистемами лікарських засобів до головного мозку. *Вісник фармакології та фармацевції.* 2008. № 4. С. 8–16.

12. Yigit M. V., Moore A., Medarova Z. Magnetic nanoparticles for cancer diagnosis and therapy. *Pharm. Res.* 2012. 29 (5). P. 1180–1188.
13. Noble metal nanoparticles in biosensors: recent studies and applications. / H. Malekzad et al. *Nanotechnol. Rev.* 2017. Vol. 6, № 3. P. 301–329.
14. Проблема оцінки потенційних ризиків наноматеріалів та шляхи її вирішення / Ю. І. Кундієв та ін. *Доповіді НАН України.* 2013. № 1. С. 177–184.
15. Hannah W., Thompson P. B. Nanotechnology, risk and environment: a review. *J. Environ. Monit.* 2008. Vol. 10, № 3. P. 291–300.
16. Картель М. Т., Терещенко В. П. Концепція методології ідентифікації та токсикологічних досліджень наноматеріалів і оцінки ризику для людського організму та довкілля при їх виробництві і застосуванні. Химия, физика и технология поверхности: Межвед. сб. науч. труд. К.: Наукова Думка, 2008. Вып. 14. С. 565–583.
17. Effects of chromium nanoparticle dosage on growth, body composition, serum hormones and tissue chromium in Sprague-Dawley rats / L. Y. Zha et al. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2007. Vol. 8, № 5. P. 323–330.
18. Zhang X., Guo Q., Cui D. Recent advances in nanotechnology applied to biosensors. *Sensors (Basel).* 2009. Vol. 9, № 2. P. 1033–1053.
19. Chandra S., Kumar A. Spectral, thermal and morphological studies of chromium nanoparticles. *Spectrochimica acta. Part A., Molecular and biomolecular Spectroscopy.* 2016. Vol. 102. P. 250–255.
20. Jeejeebhoy K. N. Chromium and parenteral nutrition. *Trace Elements in Experimental Medicine.* 1999. Vol. 12, № 2. P. 85–89.
21. Суслик Г. І., Капустинська О. С., Гирявенко О. Я. Роль макро- та мікроелементів у патогенезі цукрового діабету 2-го типу. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2014. № 2 (47). С. 19–24.
22. Клиническая оценка эффективности диетической коррекции метаболического синдрома с использованием специализированного пищевого продукта, обогащенного хромом / О. В. Дашкевич и др. *Вопр. питания.* 2013. № 3. С. 30–36.

23. Використання комплексних лікарських засобів з вмістом мікроелементів у лікуванні хворих на цукровий діабет / С. О. Щербак та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2004. Т. 1. С. 101–104.
24. The role of Chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment / S. Lewicki et al. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2014. Vol. 21, № 2. P. 331–335.
25. Борисевич В. Б., Каплуненко В. Г., Косінов М. В. Наноматеріали в біології. *Основи нововетеринарії*. К.: Авіцена, 2010. 415 с.
26. Іскра Р. Я. Біохімічні процеси в організмі тварин за дії різних сполук хрому (III): автореф. дис. д-ра біол. наук: 03.00.04 / НААН України. Л., 2013. 44 с.
27. Короленко В. В., Рибачук А. В. Високі технології в медицині: проблеми, сучасність і перспектива. *Укр. наук.- мед. молодіж. журнал*. 2010. № 1. С. 4–9.
28. Yohan D., Chithrani D. Applications of nanoparticles in nanomedicine. *J. Biomed Nanotechnol.* 2014. Vol. 10, № 9. P. 2371–2392.
29. Наночастинки: важливість сьогодні, класифікація, використання в медицині, токсичність / І. А. Бандас та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2015. Т. 17, № 3. С. 123–128.
30. Ventola C. L. Progress in Nanomedicine: Approved and Investigational Nanodrugs. *P&T*. 2017. Vol. 42, № 12. P. 742–755.
31. Boisseau P., Houdy P., Lahmani M. Nanoscience. Nanobiotechnology and nanobiology. Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. 1200 p.
32. Наночастинки: впровадження у медичну практику / І. С. Чекман та ін. *Вісник фармакології та фармації*. 2010. №10. С. 2–11.
33. Teli M. K., Mutalik S., Rajanikant G. K. Nanotechnology and nanomedicine: going small means aiming big. *Curr. Pharm. Des.* 2010. Vol. 16. P. 1882–1892.
34. Григор'єва Г. С. Реанальна нанофармакологія: становлення, міфи та успіх ліпософофармакології. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2007. Т. 4, № 5. С. 83–88.
35. Taniguchi N. On the basic Concept of «Nanotechnology» / N. Taniguchi. Presented at Proc. ICPE. 1974.

36. Roco M. C. Possibilities for global governance of converging technologies. *J. Nanopart. Res.* 2008. Vol. 10. P. 11–29.
37. Васютіна В., Шерстюк В. Проблеми друкарської та пакувальної галузі у світлі досягнень нанотехнології. *Технологія і техніка друкарства.* 2010. № 1 (27). С. 65–82.
38. Шерстюк В. П., Гуменюк О. В. Нанотехнології та друкарство. *Технологія і техніка друкарства.* 2008. № 3–4. С. 63–73.
39. Запоточний В., Лотошинська Н. Перспективи розвитку і впровадження нанотехнологій у поліграфічне виробництво. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Комп'ютерні науки та інформаційні технології.* 2012. № 732. С. 15–22.
40. Фастовець П. М. Класифікація наноструктурованих матеріалів для інженерії поверхні деталей машин. *Восточно-европейский журнал передовых технологий.* 2012. № 5 (57). С. 19–25.
41. Природні механізми дії наноматеріалів: фізико-хімічні, фізіологічні, біохімічні, фармакологічні, токсикологічні аспекти / В. Ф. Москаленко та ін. *Вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.* 2011 № 4. С. 21–26.
42. Нанотехнології мікронутрієнтів: питання безпеки та біотичності наноматеріалів при виробництві харчових продуктів / А. М. Гуліч та ін. *Журнал Академії медичних наук України.* 2010. Т. 16, № 3. С. 467–471.
43. Трахтенберг І. М., Ульберг З. Р., Чекман І. С. Нанонаука: термінологічний та змістовий аспекти. *Мистецтво лікування.* 2013. № 7 (103). С. 42–44.
44. Етична медицина в аспекті застосування високих технологій (огляд літератури та власних досліджень) / В. О. Маланчук та ін. *Український медичний часопис.* 2010. № 6 (80). С. 115–123.
45. Рибачук А. В., Чекман І. С. Нанобіотехнології: клініко-фармакологічний аспект. *Ліки України.* 2010. № 1 (137). С. 88–92.
46. Мовчан Б. А. Электронное-лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине – первые шаги. *Вісник фармакології і фармації.* 2007. № 12. С. 5–13.

47. Lanza G. M., Wickline S. A. Targeted ultrasonic contrast agents for molecular imaging and therapy. *Curr. Probl. Cardiol.* 2003. Vol. 28, № 12. P. 625–653.
48. Wickline S. A., Lanza G. M. Nanotechnology for molecular imaging and targeted therapy. *Circulation.* 2003. Vol. 107, № 8. P. 1092–1095.
49. Jain K. K. Nanomedicine: application of nanobiotechnology in medical practice. *Med. Princ. Pract.* 2008. Vol. 28, № 2. P. 89–101.
50. New technology and clinical application of nanomedicine / L. Zuo et al. *Med. Clin. North. Am.* 2007. Vol. 91, № 5. P. 845–862.
51. Nanotechnology for cancer therapy / V. Kumar et al. *Appl. Phys. Lett.* 2009. Vol. 94. P. 67–78.
52. Савенкова О. О. Нанометали: проблеми та стан сучасних досліджень в біології і медицині. *Вісник проблем біології і медицини.* 2012. Т. 2 (95). С. 25–27.
53. Nanomedicine: application areas and development prospects / H. Boulaiz et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2011. Vol. 12, № 5. P. 3303–3321.
54. Чекман І. С., Сімонов П. В. Природні наноструктури та наномеханізми. ПВП «Задруга», 2012. 102 с.
55. Чекман І. С. Фізіологічні процеси в організмі: наномеханізми. *Лікарська справа.* 2010. № 7–8. С. 3–10.
56. Андрійчук Н. Й. Морфометричний аналіз протекторної дії альфа-ліпоєвої кислоти за умов підгострого впливу наночастинок срібла декаедричної форми. *Актуальні проблеми транспортної медицини.* 2015. № 1 (39). С. 167–172.
57. Савенкова О. О. Морфологічні аспекти впливу нанопродуктів на організм. *Вісник проблем біології і медицини.* 2012. Т. 1 (94). С. 10–12.
58. Чекман І. С. Нанофармакологія. К.: Задруга, 2011. 424 с.
59. Чекман І. С. Фізіологічні та фармакологічні властивості нанорозмірних структур. *Фізіологічний журнал.* 2015. Т. 61, № 6. С. 129–138.
60. Чекман І. С. Хвильові властивості наночастинок: погляд на проблему. *Лікарська справа.* 2013. № 5–6. С. 5–8.
61. Наноматериалы и нанотехнологии: получение, строение, применение / Н. Е. Калинина и др. Д.: Изд-во Маковецкий, 2012. 192 с.

62. Олейников В. А. Квантовые точки – наноразмерные сенсоры для медицины и биологии. *Природа*. 2010. № 3. С. 22–28.
63. Чекман І. С., Діденко О. В., Загородний М. І. Фулерени: фізико-хімічні та фармакологічні властивості. *Вісник фармакології та фармації*. 2009. № 5. С. 2–6.
64. Трефилов В. И. Фуллерены – основа материалов будущего. К.: Изд-во АДФ – Украина, 2001. 148 с.
65. Nakamura E., Isobe H. Functionalized fullerenes in water. The first 10 years of their chemistry, biology and nanoscience. *Acc. Chem. Res.* 2003. Vol. 36, № 11. P. 807–815.
66. Saton M., Takayanagi I. Pharmacological studies on fullerene (C₆₀), a novel carbon allotrope and its derivatives. *J. Pharmacol. Sci.* 2006. Vol. 100, № 5. P. 513–518.
67. Role of carbon nano-materials in the analysis of biological materials by laser desorption / M. Najam-ul-Hag et al. *Biochem. Biophys. Methods*. 2007. Vol. 70, № 2. P. 319–328.
68. Fullerene derivatives: an attractive tool for biological applications / S. Bosi et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2003. Vol. 38, № 11. P. 913–923.
69. Portney N. G., Ozkan M. Nano-oncology: drug delivery, imaging and sensing. *Anal. Bioanal. Chem.* 2006. Vol. 384, № 3. P. 620–630.
70. Чекман І. С., Тертишина А. І. Дендримери: квантово-фармакологічні властивості. *Вісник фармакології та фармації*. 2009. № 7–8. С. 14–19.
71. Paleos C. M., Tsiourvas D., Sideratou Z. Molecular engineering of dendritic polymers and their application as drug and gene delivery systems. *Mol. Pharm.* 2007. Vol. 4, № 2. P. 169–188.
72. Cheng Y., Xu T. The effect of dendrimers on the pharmacodynamics and pharmacokinetic behaviors of non-covalently or covalently attached drugs. *Eur. J. Med. Chem.* 2008. Vol. 43, № 11. P. 2291–2297.
73. Luminescent lanthanide ions hosted in a fluorescent polylysine dendrimer. Antenna-like sensitization of visible and near-infrared emission / V. Vicinelli et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2002. Vol. 124, № 22. P. 6461–6468.

74. Чекман І. С., Прискока О. А. Нанотехнології у розробці систем доставки лікарських засобів. *Український медичний часопис*. 2010. № 1 (75) С. 14–18.
75. Liposomal encapsulated anti-cancer drugs / R. D. Hoftheinz et al. *Anticancer drugs*. 2005. Vol. 16, № 7. P. 691–707.
76. Pegylated liposomal doxorubicin and mitomycin C in combination with infusional 5-fluorouracil and sodium folinic acid in the treatment of advanced gastric cancer: results of a phase II trial / S. U. Gnad-Vogt et al. *Anticancer Drugs*. Vol. 16, № 4. P. 435–440.
77. Sapra P., Tyagi P., Allen T. M. Ligand-targeted liposomes for cancer treatment. *Curr. Drug. Deliv.* 2005. Vol. 2, № 4. P. 369–381.
78. Васильченко О. А., Геращенко І. І. Нанотехнології в медицині та фармації. *Проблеми екологічної біотехнології*. 2012. №1. Режим доступу: <http://ecobio.nau.edu.ua/index.php/ecobiotech/article/view/761/740>.
79. Микитюк М. В. Наночастинки та перспективи їх застосування в біології і медицині. *Проблеми екології та медицини*. 2011. Т. 15, № 5–6. С. 41–49.
80. Михайленко В. М., Михайленко П. М., Єлейко Л. О. Нанотехнології – перспективи застосування та ризику для здоров'я людини. *Онкологія*. 2008. Т. 10, № 4. С. 420–426.
81. Наноматериали и нанокompозиты в медицине, биологии, экологии / под. ред. А. П. Шпака, В. Ф. Чехуна; сост.: П. П. Горбик, В. В. Туров. К.: Наук. думка, 2011. 444 с.
82. Hoet P. M., Bruske-Hohlfeld I., Salata O. V. Nanoparticles – known and unknown health risks. *J. Nanobiotechnology*. 2004. Vol. 2. P. 12–15.
83. The bactericidal effect of silver nanoparticles / J. R. Morones et al. *Nanotechnology*. 2005. Vol. 16. P. 2346–2353.
84. The antimicrobial sensitivity of *Streptococcus mutans* to nanoparticles of silver, zinc oxide and gold / J. F. Hernandez-Sierra et al. *Nanomedicine*. 2008. Vol. 4, № 3. P. 237–240.
85. Chen X., Schluesener H. J. Nanosilver: a nanoproduct in medical application. *Toxicol. Lett.* 2008. Vol. 176, № 1. P. 1–12.

86. Antimicrobial effects of silver nanoparticles / J. S. Kim et. al. *Nanomedicine*. 2007. Vol. 3, № 1. P 95–101.
87. Ravindran A., Chandran P., Khan S. S. Biofunctionalized silver nanoparticles: advances and prospects. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2013. Vol. 105. P. 342–345.
88. Metal nanoshells / L. R. Hirsch et. al. *Ann. Biomed. Eng.* 2006. Vol. 34, № 1. P. 15–22.
89. Трошин А. Н., Нечаева А. В. Получение ферромагнитного препарата и его профилактическая эффективность при железодефицитной анемии у животных. *Научный журнал КубГАУ*. 2007. Т. 28, № 4. С. 33–44.
90. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications / S. Laurent et al. *Chemical Reviews*. 2008. Vol. 108, № 6. P. 2064–2110.
91. Chithrani D. B. Intracellular uptake, transport, and processing of gold nanostructures. *Mol. Membr. Boil.* 2010. Vol. 27, № 7. P. 299–311.
92. Lacoregional cancer treatment with magnetic drug targeting / C. Alexiou et al. *Cancer Res*. 2000. Vol. 60, № 23. P. 6641–6648.
93. Бабушкина И. В. Наночастицы металлов в лечении экспериментальных гнойных ран. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011. Т. 7, № 2. С. 530–533.
94. Human skin penetration of sunscreen nanoparticles: in-vitro assessment of a novel micronized zinc oxide formulation / S. E. Cross et al. *Skin. Pharmacol. Physiol.* 2007. Vol. 20. P. 148–154.
95. Synthesis of metal oxide nanoparticles by *Streptomyces* spp. for development of antimicrobial textiles / R. Usha et al. *Global J. Biotechnol. Biochem.* 2010. Vol. 5, № 3. P. 153–160.
96. Wound-healing properties of copper nanoparticles as a function of physicochemical parameters / A. A. Rakhmetova et al. *Nanotechnol. Russ.* 2010. Vol. 5, № 3–4. P. 271–276.
97. Metallic nanoparticles to eradicate bacterial bone infection / S. Qadri et al. *Nanomedicine*. 2017. Vol. 13, № 7. P. 2241–2250.
98. Наночастинки міді як новий високоефективний засіб у лікуванні

нозокоміальних інфекцій / П. В. Сімонов та ін. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2012. № 2. С. 119–120.

99. The antifertility effectiveness of copper/low-density polyethylene nanocomposite and its influence on the endometrial environment in rats / H. F. Liu et al. *Contraception*. 2007. Vol. 75, № 2. P. 157–161.
100. Wang J. J., Xue Y. Y., Tang M. Antimicrobial applications and toxicity of nano-silver in the medical field. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2016. Vol. 32, № 10. P. 631–634.
101. Study of silymarin and vitamin e protective effects on silver nanoparticle toxicity on mice liver primary cell culture / F. Faedmaleki et al. *Acta Med. Iran*. 2016. Vol. 54, № 2. P. 85–95.
102. Kong H., Jang J. Synthesis and Antimicrobial properties of novel silver/polyrhodanine nanofibers. *Biomacromolecules*. 2008. Vol. 9, № 2. P. 2677–2681.
103. Development of novel chitin/nanosilver composite scaffolds for wound dressing applications / K. Madhumanthi et al. *J. Mater. Sci: Mater. Med*. 2010. Vol. 21, № 2. P. 807–813.
104. Порівняльна характеристика протимікробної активності кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном та композиту нанодисперсного кремнезему з полігексаметалгуанідину гідрохлориду / П. В. Сімонов та ін. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2017. Т.17, № 4. С. 55-57.
105. Біофункціоналізація наноматеріалів і нанокомпозитів / П. П. Горбик та ін. К.: Наукова думка. 2011. 289 с.
106. Fan A. M., Alexeeff G. Nanotechnology and nanomaterials: toxicology, risk assessment and regulations. *J. Nanosci. Nanotechnol*. 2010. Vol. 10, № 12. P. 8646–8657.
107. Трахтенберг І. М., Дмитруха Н. М., Аптихтіна О. Л. Питання безпеки виробництва та застосування наноматеріалів. *Етика нанотехнологій та нанобезпека*: мат. міжнародного семінару м. Київ, 13 жовтня 2011 р., Київ, 2011. С. 57–58.

108. Балан Г. М., Бубало Н. Н. Основні підходи до регулювання безпеки при виробництві, застосуванні та утилізації наночасток і наноматеріалів. *Сучасні проблеми токсикології*. 2012. № 3–4. С. 99–100.
109. Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів. Методичні рекомендації. Розроблені та затверджені на засіданні Науково-експертної ради Державного експертного центру МОЗ України від 26.09.2013 р. / І. М. Трахтенберг та ін. (протокол № 8 від 26.09.2013 р.). Київ, 108 с.
110. Toxic potential of materials at nanolevel / A. Nel et al. *Science*. 2006. Vol. 311, № 5761. P. 622–627.
111. Dreher K. L. Heals and environmental impact of nanotechnology: toxicological assessment of manufactured nanoparticle. *Toxicol. Sci.* 2004. Vol. 77, № 1. P. 3–5.
112. Moore R. Nanomedicine and risk: further perspectives. *Med Device Technol.* 2007. Vol. 18, № 6. P. 28–9.
113. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part II: toxicological and safety evaluation of nanomaterials, current challenges and data needs / M. Holsapple et al. *Toxicol. Sci.* 2005. Vol. 88, № 1. P. 12–17.
114. Buzea C., Pacheco I. I., Robbie K. Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity. *Biointerphases*. 2007. Vol. 2, № 4. P. 17–71.
115. Pourmend A., Abdollahi M. Current opinion on nanotoxicology. *Daru*. 2012. Vol. 20, № 1. P. 1–3.
116. Hardman R. A. Toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors. *Environmental health perspectives*. 2006. Vol. 114, № 2. P. 165–172.
117. Application of novel nanotechnology strategies in plant biotransformation: a contemporary overview / M. S. Rafsanjani et al. *Recent Pat. Biotechnol.* 2012. Vol. 6, № 1. P. 69–79.
118. Caruthers S. D., Wickline S. A., Lanza G. M. Nanotechnological application in medicine. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007. Vol. 18, № 1. P. 26–30.
119. He Z. L., Yang X. E., Stoffella P. J. Trace elements in agroecosystems and impacts on the environment. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2005. Vol. 19, № 2–3. P. 125–140.

120. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных / Санкт-Петербург: Наука, 2008. 542 с.
121. Pechova A., Pavlata L. Chromium as an essential nutrient: a review. *Veterinarni Medicina*. 2007. Vol. 52, № 1. P. 1–18.
122. Бобровницкий И. П., Скальный А. В. О необходимости пицценурицевтической коррекции функциональных резервов у работников металлургического предприятия. *Микроэлементы в медицине*. 2007. Т. 8, вып. 4. С. 31–36.
123. Важкі метали як фактори ризику для здоров'я людини та докiлля при поводженнi з вiдходами електричного та електронного обладнання (огляд лiтератури) / Л. І. Повякель та iн. *Сучаснi проблеми токсикологiї, харчової та хiмiчної безпеки*. 2015. № 1–2. С. 41–49.
124. Vincent J. B. Chromium: celebrating 50 years as an essential element? *Dalton. Trans.* 2010. Vol. 39, № 16. P. 3787–3794.
125. Шкала Л. В. Мiкроелементи: бiологiчна роль в організмі людини. *Гал. лiк. вiсн.* 2005. Т. 10, № 4. С. 125–126.
126. Руснак І. Т. Роль деяких мiкроелементiв у розвитку ендокринних порушень. Можливостi скринiнгу та ранньої дiагностики. *Международный эндокринологический журнал*. 2015. № 6 (70). С. 78–80.
127. Cefalu W. T., Hu F. B. Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27, № 11. P. 2741–2751.
128. Зубкова С. Т., Музь В. А. Змiни вмісту мiкроелементiв цинку, хрому і марганцю у дiтей, хворих на цукровий дiабет 1 типу. *Ендокринологiя*. 2010. Т. 15, № 1. С. 97–100.
129. Мерецький В., Шманько В. Сучаснi погляди на роль мiкроелементiв у патогенезі цукрового дiабету. *Лiки України*. 2007. Т. 109. P. 32–35.
130. Bioavailability of chromium (III)-supplements in rats and humans / N. Laschinsky et al. *Biometals*. 2012. Vol. 25, № 5. P. 1051–1060.
131. Standeven A. M., Wetterhahn K. E. Ascorbate is the principal reductant of chromium (VI) in rat liver and kidney ultrafiltrates. *Carcinogenesis*. 1991. Vol. 12, № 9. P. 1733–1737.

132. National Research Council (NRC). Chromium / In Recommended Dietary Allowances (10th edn) National Academy of Sciences, National Academy Press. Washington, 1989. P. 241–243.
133. Стефанюк В. Д. Особливості та основні шляхи виведення хрому з організму. Гігієна труда. Київ, 2001. 319 с.
134. Щербак С. О., Бірюкова Л. М., Кирієнко Д. В. Про доцільність застосування сполук хрому при лікуванні цукрового діабету. *Фармацевтичний журнал*. 2002. Т. 4. С. 93–97.
135. Chang X., Mowat D. N. Supplemental chromium for stressed and growing feeder calves. *J. Anim. Sci.* 1992. Vol. 70, № 2. P. 559–565.
136. Exercise effects on chromium excretion of trained and untrained men consuming a constant diet / R. A. Anderson et al. *J. Appl. Physiol.* 1998. Vol. 64, № 1. P. 249–252.
137. Vincent J. B. The Biochemistry of Chromium. *The Journal of Nutrition*. 2000. Vol. 130, № 4. P. 715–718.
138. Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis / M. D. Althuis et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. Vol. 76, № 1. P. 148–155.
139. Kimura K. Role of essential trace elements in the disturbance of carbohydrate metabolism. *Nippon Rinsho*. 1996. Vol. 54. P. 79–84.
140. The trail of chromium (III) in vivo from the blood to the urine: the roles of transferrin and chromodulin / B. J. Clodfelder et al. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2001. Vol. 6, № 5-6. P. 608–617.
141. Vincent J. B. The Nutritional Biochemistry of Chromium (III). Department of Chemistry The University of Alabama Tuscaloosa. USA, 2007. 277 p.
142. Anderson R. A. Nutritional factors influencing the glucose/insulin system: Chromium. *Journal of American College Nutrition*. 1997. Vol. 16. P. 404–410.
143. Nutrigenomic analysis of diet-gene interactions on functional supplements for weight management / F. C. Lau et al. *Curr. Genomics*. 2008. Vol. 9, № 4. P. 239–251.
144. Rajpathak S., Rimm E. B., Li T. Lower toenail chromium in men with diabetes and cardiovascular disease compared with healthy men. 2004. *Diabetes Care*. Vol. 27,

- № 9. P. 2211–2216.
145. Okada S., Tsukada H., Tezuka M. Effect of chromium (III) on nucleolar RNA synthesis. *Biol. Trace Elem. Res.* 1989. Vol. 21. P. 35–39.
146. Effects of chromium on the immune system / R. Shrivastava et al. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2002. Vol. 34, № 1. P. 1–7.
147. Garcia M., Perez Menendez-Conde C., Bermejo Vicedo T. Advances in the knowledge of the use of micronutrients in artificial nutrition. *Nutr. Hosp.* 2011. Vol. 26, № 1. P. 37–47.
148. Ekmekcioglu C. The role of trace elements for the health of elderly individuals. *Nahrung.* 2001. Vol. 45, № 5. P. 309–316.
149. Evans G. W., Meyer L. K. Live span is increased in rats supplemented with a chromium-pyridine-2 carboxylate complex. *Adv. Sci. Res.* 1994. Vol. 1. P. 19.
150. Дебски Б., Гралак М. Хром в питанні людини. *Мікроелементи в медицині.* 2001. Т. 2, вип. 4. С. 12–16.
151. Mahmoud A. A., Karam S. H., Abdel-Wahhab M. A. Chromium-picolinate induced ocular changes: Protective role of ascorbic acid. *Toxicology.* 2006. Vol. 226, № 2-3. P. 143–151.
152. Cardiovascular disease in type 2 diabetics: epidemiology, risk factors and therapeutic modalities / M. Khamaisi et al. *J. Isr. Med. Assoc.* 2003. Vol. 5, № 11. P. 801–806.
153. Маркевич В. Е., Глущенко Н. В. Особливості мікроелементного та енергетичного забезпечення дітей, хворих на цукровий діабет. *Вісник Сумського державного університету.* 2010. № 1. С. 112–122.
154. Hexavalent chromium ingestion: biological markers of nephrotoxicity and genotoxicity / P. Hantson et al. *Clin. toxicol. (Phila).* 2005. Vol. 43, № 2. P. 111–112.
155. Хомич Н., Панас Н., Антоняк Г. Вплив катіонів хрому (VI) на активність ферментів енергетичного метаболізму в гепатоцитах тварин. *Вісн. Львів. Нац. Аграр. Ун-ту.* 2010. № 3. С. 78–84.
156. Стефанюк В. Д. Інтоксикація хромом та його сполуками: лікування, профілактика. *Современные проблемы токсикологии.* 2001. № 3. С. 59–62.
157. Косінов М. В., Каплуненко В. Г. Спосіб отримання аквахелатів нанометалів

- «Ерозійно-вибухова нанотехнологія отримання аквахелатів нанометалів»: пат. 29856, України: МПК В01J 13/00, В82В 3/00. № у 200711783; заявл. 25.10.2007; опубл. 25.01.2008, Бюл. № 2.
158. Косінов М. В., Каплуненко В. Г. Спосіб отримання карбоксилатів харчових кислот з використанням нанотехнологій: пат. 39392, України: МПК (2006): С07С 51/41, С07F 5/00, С07F 15/00, В82В 3/00. № у 200811394; заявл. 22.09.2008; опубл. 25.02.2009, Бюл. № 4.
159. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 / R. David Whiting et al. *Diabetes research and clinical practice*. 2011. № 94. P. 311–321.
160. Чернобров А. Д. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2012 рік. *Ендокринологія*. 2013. Т. 18, № 1. С. 36.
161. Ткаченко В. І., Видиборець Н. В., Коваленко О. Ф. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет і його ускладнення серед населення України та у Київській області за 2004-2013 рр. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 2. С. 177–82.
162. Руководство по диагностике и лечению сахарного диабета / Ю. И. Караченцев и др. Харьков, 2007. 250 с.
163. Уніфіковані принципи формування клінічного діагнозу при цукровоу діабеті – шлях до розробки клінічних протоколів та стандартів / С. Д. Шаповал та ін. *Сучасні медичні технології*. 2010. № 1. С. 63–65.
164. Kozak V. M., Tjota M. Y., Close K. L. International Diabetes Federation (IDF) highlights growing global impact of diabetes in 5th edition of the Diabetes Atlas. *Journal of Diabetes*. 2012. Vol. 4. P. 8–17.
165. Type 1 diabetes and viral infections: What is the relationship? / N. Principi et al. *J. Clin. Virol*. 2017. Vol. 96. P. 26–31.
166. Rechenberg K. Anxiety in youth with type 1 diabetes. *J. Pediatr Nurs*. 2017. Vol. 32. P. 64–71.
167. Brinkman A. K. Management of type 1 diabetes. *Nurs. Clin. North Am*. 2017. Vol. 52, № 4. P. 499–511.

168. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М. Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета типа 2. *Тер. Архив*. 2004. № 10. С. 54–58.
169. Mark W., Stolar M. D. Defining and Achieving Treatment Success in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Mayo Clin. Proc.* 2010. Vol. 85, № 12. P. 50–59.
170. Паньків В. І. Сучасні підходи до медикаментозної профілактики цукрового діабету 2-го типу. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2015. № 2 (50). С. 58–63.
171. Новицька А. В. Сучасні підходи до профілактики та лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу на рівні первинної ланки надання медичної допомоги, особливості медикаментозної терапії. *Ліки України*. 2016. № 3 (199). С. 60–66.
172. Перцева Т. О., Маляр К. Ю. Динаміка показників інсулінорезистентності залежно від виду цукрознижувальної терапії у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2010. № 3. С. 23–27.
173. Нові можливості в лікуванні цукрового діабету / Н. О. Кравчун та ін. *Международный эндокринологический журнал*. 2013. № 6 (54). С. 77–79.
174. Жердьова Н. М. Індивідуальний підхід до лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Укр. мед. часопис*. 2014. № 1 (99)–І/ІІ. С. 37–39.
175. Тронько Н. Д., Ефимов А. С., Ткач С. Н. Пероральные сахароснижающие препараты и тактика их применения. Киев, 2002. 56 с.
176. Полторак В. В. Стандарт современных пероральных антидиабетических препаратов. *Medicus Amicus*. 2005. № 5. С. 16.
177. Чекман І. С., Бондур В. В., Клименко О. В. Комбінована фармакотерапія цукрового діабету 2-го типу. *Рациональная фармакотерапія*. 2016. № 2 (39). С. 25–31.
178. Metformin: from mechanisms of action to therapies / M. Foretz et al. *Cell. Metabolism*. 2014. Vol. 20, № 6. P. 953–966.
179. Biguanides suppress hepatic glucagon signaling by decreasing production of cyclic AMP / R. A. Miller et al. *Nature*. 2013. Vol. 494. P. 256–260.

180. Метформін у лікуванні цукрового діабету 2-го типу: у фокусі уваги – клінічні аспекти / М. В. Власенко та ін. *Практикуючий лікар*. 2016. Т. 5, № 3. С. 26–30.
181. Chromium homeostasis in patients with type II (NIDDM) diabetes / B. W. Morris et al. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 1999. Vol. 13, № 1-2. P. 57–61.
182. Kendall D. M., Harmel A. P. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am. J. Manag. Care*. 2002. Vol. 8. P. 635–653.
183. Chromium Picolinate for the Prevention of Type 2 Diabetes / A. Ali et al. *Treat. Strategies. Diabetes*. 2011. Vol. 3, № 1. P. 34–40.
184. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / О. В. Стефанов та ін.; за ред. чл-кор. АМН України О. В. Стефанова. К.: Авіцена, 2001. 528 с.
185. Прозоровский В. Б., Прозоровская М. П., Демченко М. В. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки. *Фармакология и токсикология*. 1978. № 4. С. 497–502.
186. Hodge H. C., Sterner L. H. Tabulation of toxicity classes. *Am. Industr. Hyg. Ass. Quart.* 1943. Vol. 10, № 4. P. 93.
187. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. *Токсикол. новых промышленных химических веществ*. 1973. № 13. С. 47–51.
188. Коваленко В. М., Стефанов О. В. Експериментальне вивчення токсичної дії потенціальних лікарських засобів. Київ: Авіцена, 2008. 270 с.
189. Настанова (Наказ МОЗ України від 16.02.2009 р. №95) лікарські засоби: належна лабораторна практика / Стефанов О., Бухтіарова Т., Коваленко В., Соловійов А., Бондаренко Л., Шияхметова г. Київ: МОЗ України. 2009. 26 с.
190. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / под. ред. В. В. Меньшикова. М.: Медицина. 1987. 386 с.
191. Venerucci F. Histopathology kits: methods and applications. Bologna, Milan: Bio-Optica. 2016. 98 p.
192. Ferreira T. ImageJ. User Guide / T. Ferreira, W. Rasband. – New York: National Institute of Health. 2012. 187 p.

193. Вплив рубоміцину гідрохлориду на показники гемодинаміки у кролів / І. С. Чекман та ін. *Ліки*. 2003. № 5–6. С. 88–89.
194. Різниченко А. О. Обґрунтування ефективності застосування кверцетину і тіотриазоліну для попередження побічної дії протитуберкульозних препаратів: автореф. дис. канд.мед.наук. Київ, 2009. 21 с.
195. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Методы определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии* / Под ред. В. Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977. 392 с.
196. Посібник до лабораторних робіт з біологічної хімії за ред. проф. Л. І. Гонського. Тернопіль. 1992. 212 с.
197. Мещишен І. Ф. Метод визначення окисно-модифікованих білків плазми (сироватки) крові. *Буковинський медичний вісник*. 1998. Т.2, № 1. С. 156–158.
198. Веревкина И. В., Точилкин А. И., Попова Н. А. Колориметрический метод определения HS-групп и S-S-связей в белках при помощи 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной) кислоты). *Современные методы в биохимии*. 1977. С. 223–231.
199. Ренальні ефекти тіотриазоліну: методичні рекомендації / О. В. Геруш та ін. Київ, 2003. 20 с.
200. Мещишен И. Ф., Петрова И. В. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введение этония. *Укр. біохім. журн.* 1983. Т. 55 № 5. С. 571–573.
201. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк и др. *Лаб. дело*. 1998. № 1. С.16–18.
202. Полторак В. В., Горбенко Н. І. Експериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів / Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації; за ред. О. В. Стефанова. Київ, 2001. С. 396 – 408.
203. Вплив метформіну на розвиток інсулінорезистентності, індукованої дексаметазоном у щурів / В. В. Полторак та ін. *Ендокринологія*. 2000. Т. 5, № 2. С. 249–251.
204. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin

- concentrations in man. *Diabetologia*. 1985. Vol. 28, № 7. P. 412–419.
205. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. Т. 2. 2-е изд. Мн.: Интерпрессервис, 2003. 463 с.
206. Показатель проницаемости эритроцитарных мембран в оценке функционального состояния организма / В. А. Моисеенко и др. *Крымский терапевтический журнал*. 2007. Т. 2, № 2. С. 103–106.
207. Наточин Ю. В., Кутина А. В. Новый подход к интегративной функциональной характеристике почек при разных типах диуреза. *Нефрология*. 2009. Т. 13, № 3. С. 19–23.
208. Рябов С. И. Функциональная нефрология. Спб: Лань, 1997. 304 с.
209. Михеева А. И., Богодарова И. А. Сульфосалициловый метод определения белка в моче. *Лаб. дело*. 1969. № 7. С. 441–442.
210. Березовская И. В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003. Т. 37, № 3. С. 32–34.
211. Садогурська К. В. Вивчення гострої токсичності нанохрому цитрату при різних шляхах введення. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 4 (36). С. 56–59.
212. Копчук Т. Г. Фармакологические эффекты тиотриазолина. *Современный научный вестник*. 2014. № 10 (206). С. 66–71.
213. Пороховська Н. В. Порівняння антиоксидантних властивостей тиотриазоліну і корвітину при гострому імунікомплексному процесі в експерименті. *Медицина транспорту України*. 2015. № 1. С. 41–45.
214. Метаболитотропные препараты: монография / И. А. Мазур и др. Запорожье. 2007. 304 с.
215. Вольська А. С. Вплив тіотриазоліну та ацетилцистеїну на стан печінки при ураженні парацетамолом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Вип. 4 (1). С. 116-119.
216. Погорецька Х. В. Вплив тіотриазоліну на метаболічні порушення у щурів різних вікових періодів з гострим ураженням парацетамолом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012. Вип. 3. Т. 2 (95). С. 100–105.

217. Вплив тіотриазоліну на функціональну спроможність нирки та його використання в клінічній практиці / М. А. Довбиш та ін. *Запорозький медичинський журнал*. 2010. Т. 12, № 5. С. 88-91.
218. Відтворення експериментальної стрептозоточин-індукованої моделі цукрового діабету 2 типу у щурів / Т. І. Галенова та ін. *Фізика живого*. 2010. Т 18, № 3. С. 50 – 54.
219. 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.
220. Садогурська К. В., Косуба Р. Б., Чекман І. С. Вивчення біологічної активності нанополуки 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.
221. Andersen R. A., Polansky M. M., Bryden N. A. Stability and absorption of chromium histidinate complex by humans. *Biol. Trace Elem. Res.* 2004. Vol. 101. P. 211–218.
222. 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.
223. 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.
224. Іскра Р. Я. Фізіолого-біохімічні особливості метаболізму у самців і самок щурів за дії цитрату нанохрому. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2012. Т. XI, № 2 (40). С. 49–51.
225. Садогурська К. В. До питання безпечності нанохрому цитрату за умов повторного введення. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. №4-5 (50). С. 95–100.
226. Садогурская Е. В., Дорошенко А. Н. Влияние нанохрома на состояние

системной и кардиогемодинамики кроликів при внутривенном введенні в остром експерименте. *Рецепт*. 2016. № 2 (19). С. 150–155.

227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. 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. IX Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю м. Вінниця, 16–17 листопада 2017 р., Вінниця, 2017. С. 254.

234. 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.
235. Іскра Р. Я., Слівінська О. М. Вплив цитрату хрому на вуглеводний обмін у крові щурів за стрептозоточин індукованого діабету. *Медична хімія*. 2014. Т.16, № 3 (60). С. 16–19.
236. Anti-diabetic properties of chromium citrate complex in alloxan-induced diabetic rats / F. Li et al. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2011. Vol. 25, № 4. P. 218–224.
237. Іскра Р. Я., Сварчевська О. З., Максимович І. Я. Глутатіонова антипероксидна система в крові та тканинах щурів за дії цитрату нанохрому. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012. Т. 2, № 2 (93). С. 32–35.
238. 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.
239. 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.
240. Вплив продукту декарбоксілювання L-аргініну на морфофункціональні показники еритроциту за умов експериментального цукрового діабету у щурів / І. В. Ференц та ін. *Фізіологічний журнал*. 2014. Т. 60, № 4. С. 70–79.
241. Бондар Т. П., Козінець Г. І. Морфофункціональні умови еритроцитів периферійної крові при пізніх судинних ускладненнях цукрового діабету 2 типу. *Клінічна лабораторна діагностика*. 2002. Т. 12. С. 22–34.

242. Бойчук Т. М., Гордієнко В. В., Роговий Ю. Є. Хроноритми ринок: віковий аспект за умов метало токсикозу. Чернівці: БДМУ. 2016. 170 с.
243. Садогурская Е. В., Косуба Р. Б. Влияние нанохрома цитрата на функцию почек в эксперименте. *Рецепт*. 2017. № 3 (20). С. 377–382.
244. 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.*
245. Шейман Джеймс А. Патофизиология почек. Москва: «Изд. БИНОМ» - «Невский Диалект». 1999.
246. Пішак В. П., Гоженко А. І., Роговий Ю. Є. Тубулоінтерстиційний синдром. Чернівці: Медакадемія, 2002. 221 с.
247. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень. Методичні рекомендації. / С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець та ін. НФаУ, 2009. 47 с.
248. Зупанець І. А., Шебеко С. К., Харченко Д. С. Дослідження гострої токсичності та середньоефективних доз кверцитину при парентеральному введенні в умовах розвитку ниркової недостатності у щурів. *Фармакологія і лікарська токсикологія*. 2009. № 1 (8). С. 28–33.
249. Яковлєва Л. В., Ларьяновська Ю. Б., Чорна Н. С. Вивчення впливу густого екстракту з листя берези на морфологію нирок при експериментальній нирковій недостатності у щурів. *Клінічна фармація*. 2005. Т. 9, № 3. С. 56–62.
250. 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.*

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача:

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).
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 нанополуки 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.

Продовж. дод. А

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. II, III науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Природничі читання» (м. Чернівці, 14–17 травня 2015 р.; 19–22 травня 2016 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

2. Міжнародній науково-практичній конференції до Всесвітнього дня здоров'я «Переможемо діабет» (м. Київ, 7–8 квітня 2016 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

3. 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., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

4. IV міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО «Інновації та перспективи сучасної медицини» (м. Чернівці, 5–7 квітня 2017 р., форма участі – публікація тез);

5. Українській науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Нанотехнології у фармації та медицині» (м. Харків, 19–20 квітня 2017 р., форма участі – публікація тез);

6. XXIV міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (20 квітня 2017 р., форма участі – публікація тез);

7. V Національному з'їзді фармакологів України (м. Запоріжжя, 18–20 жовтня 2017 р., форма участі – публікація тез);

8. IX Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини» (м. Вінниця, 16–17 листопада 2017 р., форма участі – публікація тез).

Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад України
"Буковинський державний медичний університет"

ПРОГРАМА

III науково-практичної конференції з міжнародною участю
«Природничі читання»

(Чернівці, 19-22 травня 2016 р.)



Чернівці – 2016

20.05.16

Відкриття конференції:


Вітальне слово: ректор Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", професор **Т.М. Бойчук**
Вітальне слово: проректор з науково-педагогічної роботи, Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", професор **Івашук О.І.**

I Секційне засідання:


Головуючі: проф. Бойчук Т.М., проф. Івашук О.І., проф. Замятін П.М.,
проф. Кривецький В.В.,

Кривецький В.В. "Життєвий і науковий шлях професора В.М. Круцяка" (до 10 хв.)
Лютюк М.Д. Спогади першого учня
Марчук Ф.Д., Лойтра А.О. Штрихи до портрету
Tsyhukalo O.V., Kashperuk-Karpiuk I.S., Humenna M.V. Volodymyr Mykolayovych Krutsiak, the remarkable ukrainian scientist;
Бойко В.В., Замятін П.М., Замятін Д.П. Діагностична та хірургічна тактика при міно-вибухових ураженнях серця
Кривецький В.В., Бондаренко О.В. Обґрунтування ефективності ультразвукографії у візуалізації товстї кишки. Гідросоноколоноскопія
Боднарчук Ю.В. Морфо-функціональні зміни та кластерна характеристика гепатоцитів нестатевозрілих щурів при стрептозотозинному діабеті
Баланюк І.В. Реактивна відповідь нейтрофілів гранулоцитів периферійної крові хворих на хронічний гепатит С
Добрянський В.В., Лаврів Л.П., Вацик М.М. Актуальність дослідження печінки людини
Горбач Л.Я., Корчинська Н.С. Топографія непарної та півнепарної вен
Рак Р.О., Лаврів Л.П. Морфогенез привушної залози в передплідді людини
Герасим Л.М. Топографоанатомічні особливості блукаючого нерва
Шкварчук К.В., Лаврів Л.П., Кушнір С.А., Шишела М.С., Гресько А.С. Сучасні відомості про передумови розвитку вроджених вад привушної залози
Voicu Alina, Catereniuc Iliia, Babuci Angela Morphological and morphometric specific features of the common carotid artery according to its origin and level of bifurcation
Liubchak I., Deineka V. In-vitro assessment of new chitosan-based sponge for haemostasis control
Пуйка Н., Катеренюк И.М. Індивідуальна анатоміческая изменчивость нижнечелюстного канала
Адамович О.О. Дослідження структурних особливостей міжхребцевих дисків шийного відділу хребта у осіб юнацького віку
Антонюк О.П. Фізіологічна атрезія – закономірний етап розвитку травної системи людини
Процак Т.В., Гаїна Н.І., Ясенчук А.О. Щодо питання природжених вад розвитку стравоходу
Беденюк О.А. Особливості структурної реорганізації шлунка після двобічного видалення привушних і нижньощелепних слинних залоз у щурів
Василів М.Л., Масна З.З. Порівняння частоти зустрічань патологічних викривлень шийного і грудного відділів хребта у осіб різної статі
Васильчишина А.В., Хмара Т.В., Базік Н.О. Можливі шляхи розповсюдження гнійно-запальних процесів із сідничної ділянки
Гаралко Т.В. Мікроскопічні зміни тимуса щурів при короткотривалому впливі налбуфіну


Старенький В.П., Авер'янова Л.О. Перспективи розвитку радіотерапевтичної служби України в умовах соціально-економічної кризи
Burega I.Yu. Features of iron metabolism in rats with the erythropoiesis oppression after administration of blood serum of erythropoietin-stimulated animals
Рябоконь Е.Н., Баглык Т.В., Катурова Г.Ф., Стеблянок Л.В. Обоснование проведения и оценка эффективности экзогенной профилактики кариеса у взрослых
Palamar A.O., Goroshko O.O., Bogdan N.S. Experimental research of antioxidant properties of imidazole derivatives in comparison with corvitin® (quercetin)
Пухальський М.П. Порівняльна характеристика показників зовнішнього дихання в залежності від заняття спортом при константних психоментальних навантаженнях
Вепрюк Ю.М., Базік Н.О. Функції нирок в інтактних статевозрілих і статевонезрілих щурів та за умов гіперфункції шишкоподібної залози
Фундюр Н.М., Кушнір О.В. Вплив харчування на емоційний стан організму людини
Давидович С.І. Вивчення умов екстракції сервіндолу з водних розчинів
Максимів О.О., Дарічук І.Я. Т., Корчинський Л.Б. Особливості та порушення розвитку тимчасових і постійних зубів
Кузенко о.в., кузенко є. В. Зміни електролітного балансу плазми крові щурів під впливом іонів сгб+
Мороз В.М., Сарфанин О.П. Обґрунтування використання реовазографії для оцінки периферичної гемодинаміки у спортсменів
Скорнякова Л.О., Ломакіна Ю.В. Особливості реагування та корекції про- та антиоксидантної системи старих щурів на вплив іммобілізаційного стресу на фоні тривалого освітлення
Огонюк О.О., Тимчук К.Ю. Деякі аспекти у профілактиці хвороби лайма
Черновська Н.В., Урсуляк М.І. Харчові добавки в газованих напоях, їх природа та вплив на організм людини
Belov M.E., Makhrova Ye.G., Oleksyuk I.S., Paladiuk V.V., Shayko-Shaykovsky A.G., Vorsuk Yu.Ye. Methodology and hardware complex for noncontact diagnostics implementation in heat flux measurement
Кметь О.Г. Стан пероксидного окиснення білків у корі великих піккуль головного мозку за гострої гіпоксії при окремому та поєднаному застосуванні пірацетаму та мексантину
Садогурська К.В. Серцева діяльність у тварин за дії нанохрому шитрату
Товчак Ю.В., Бондарчук А.В. Ендемічний зуб. Статистика йододіфіцитних захворювань
Смоляр Н.І., Беззубко Е.В., Шило М.М. Лікування запальних захворювань пародонта при туберкульозі у дітей
Рандюк Ю.О., Рудяк Я. П. Аналіз динаміки поширення сказу на території чернівецької області
Клюйко А.А., Степанчук В.В. Джинджура – вселисна рослина карпат
Писарук І.О., Захарчук О.І. Клінічні та інструментально-лабораторні показники у дітей уражених toxosara canis
Семененко С.Б., Бацкало З.Ю., Марущак А.В., Семененко Н.Ю., Семененко В.В. Особливості впливу гіперфункції шишкоподібної залози на кислоторегульовальну функцію нирок
Бойко В.В., Зяць І.В. Сучасні оперативні методи лікування виразкової хвороби шлунка
Замятін П.М., Лєськів О.М. Ультразвукова анатомія серця
Смадич В.С., Коваленко К.Ю. Хронічні обструктивні захворювання
Кривецька І.І., Куцина Я.І. Аневризми судин головного мозку


 Міністерство
охраны здоровья України


 Ministry
of Health of Ukraine


 Національна академія
медичних наук України

 National Academy
of Medical Sciences of Ukraine


 Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця

 Bogomolets National
Medical University


 World Health
Organization


 Бюро ВООЗ в Україні

 WHO
Country Office in Ukraine

ПРОГРАМА

Міжнародної науково-практичної конференції
до Всесвітнього дня здоров'я 2016 р.

ПЕРЕМОЖЕМО ДІАБЕТ!




7-8 квітня 2016 р.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
м. Київ

ВЕСЕСВІТНІЙ ДЕНЬ ЗДОРОВ'Я
7 квітня 2016 р. | # DIABETES

BEAT DIABETES

Зберігайте
супер форму!



ПРОГРАМА КОНФЕРЕНЦІЇ

11. Очеретенко В.Д., Власенко І.О.
Ефективність використання mHealth-технологій в організації діабетичної допомоги
(Українська діабетична федерація, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. П. Шулика, м. Київ, Україна)

12. Боднар П.М.
Роль кафедри ендокринології НМУ імені О.О. Богомольця в розвитку вітчизняної діабетології
(Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна)

13. Мойсесенко В.О.
Діабет і нирки: роль нирок у гомеостазі глюкози
(Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна)

14. Хіміон Л.В., Рибчицька М.О.
Атеросклеротичне ураження у хворих на цукровий діабет 2 типу
(Національна медична академія післядипломної освіти імені П. П. Шулика, м. Київ, Україна)

14th-15th **Перерва на обід**

15th-16th **II ПЛЕНАРНЕ ЗАСІДАННЯ**
Аудиторія №3 імені професора В.Ф. Войно-Ясенецького, морфологічний корпус (НМУ імені О.О. Богомольця, проспект Перемоги, 34, м. Київ)
Модератори:
• проф. Цехмістер Я.В.
• проф. Черненко Т.М.
• проф. Грузева Т.С.
• проф. Боднар П.М.
• проф. Вітовська О.П.


15. Лехан В. М.
Сучасний управлінець охорони здоров'я – проблемні зони його діяльності (соціально-психологічні аспекти)
(ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Організація і управління охороною здоров'я», м. Дніпропетровськ, Україна)

7

ВЕСЕСВІТНІЙ ДЕНЬ ЗДОРОВ'Я
7 квітня 2016 р. | # DIABETES

BEAT DIABETES

Зберігайте
супер форму!



ПРОГРАМА КОНФЕРЕНЦІЇ

25. Любінець О.В., Ходор О.Є., Гутор Т.Г.
Ефективність впровадження інформаційних систем в заклади охорони здоров'я на думку лікарів-організаторів
(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна)

26. Садогурська К.В.
Потенційні можливості гіпоглікемічної дії наночастинок хрому (ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна)

27. Боляр І., Гуйскі М., Пінкас Я., Овоц А.
Взаємозв'язок між здоровою поведінкою і когнітивними функціями та толерантністю до навантажень у жінок менопаузального віку, що займаються розумовою працею
(Інститут охорони здоров'я сільського населення в Любліні, м. Любліні, Медичний університет Варшави, Школа громадського здоров'я, м. Варшава, Республіка Польща)

17th-18th **Дискусія та обговорення проекту резолюції**

14th-17th **СЕМІНАР ДО ВСЕСВІТНЬОГО ДНЯ ЗДОРОВ'Я 2016 Р. «ПЕРЕМОЖЕМО ДІАБЕТ!»**
Аудиторія №1 імені професора П.М. Буйка, морфологічний корпус (НМУ імені О.О. Богомольця, проспект Перемоги, 34, м. Київ)

Лекція 1. «Цукровий діабет: сучасний стан проблеми», лектор – к.м.н., доцент Михальчишин Г.П.

Лекція 2. «Мікрохірургічна декомпресія нервів нижніх кінцівок у лікуванні та профілактиці синдрому діабетичної стопи. Досвід використання NPWT у лікуванні цукрового діабету», лектори – д.м.н., професор Лисайчук Ю.С., д.м.н., професор Русай А.К., Плюта І.І.

Майстер клас 1. Bypass surgery

Майстер клас 2. Diabetic emergencies

Майстер клас 3. Цукровий діабет: сучасні методи лікування та поняття метаболічного синдрому


Майстер клас 4. Принципи раціонального харчування: клінічні аспекти

9

ВЕСЕСВІТНІЙ ДЕНЬ ЗДОРОВ'Я
7 квітня 2016 р. | # DIABETES

BEAT DIABETES

Зберігайте
супер форму!



Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад України
"Буковинський державний медичний університет"

ПРОГРАМА



99-ї підсумкової наукової конференції
професорсько-викладацького персоналу
Вищого державного навчального закладу України
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
12, 14, 19 лютого 2018 року



Чернівці 2018

13. Сременчук І.В. Упередження розвитку ураження печінки у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень шляхом призначення монооксиду нітрогену.
14. Сременчук І.В., Степаненко В.О. Оцінка структури небажаних побічних реакцій на протитуберкульозні препарати (аналітичний огляд).
15. Карванька Ю.П. Стан гіпофізарно-тиреоїдної системи у хворих на вугрової хвороби з йододефіцитного регіону залежно від ступеня тяжкості дерматозу.
16. Москалюк В.Д., Андрушак М.О., Баланюк І.В., Соколенко М.О. Особливості ВІЛ-інфекції при хронічній хворобі нирок.
17. Москалюк В.Д., Голяр О.І. Аерозольна інтерферонотерапія у хворих на грип В.
18. Сем'янів І.О., Сем'янів М.М. Патологія печінки у хворих на хіморезистентний туберкульоз легень.
19. Сливка В.І. Порушення системи згортання крові у хворих на туберкульоз легень.
20. Соколенко М.О., Москалюк В.Д., Голяр О.І., Андрушак М.О., Возня Х.І. Комплексний підхід до лікування часто рецидивуючих герметичних інфекцій.
21. Степан Н.А. Динаміка показників ендогенної інтоксикації та окисного стресу у хворих на екзему при застосуванні антиоксидантного засобу.
22. Толоріко Л.Д. Принципи формування синдрому легеневої гіпертензії при поширеному туберкульозі легень.
23. Толоріко Л.Д., Павербенька О.В. Вплив синдрому мальабсорбції на формування побічних реакцій при туберкульозі легень.
24. Шуленіна О.В. Клінічні особливості перебігу вугрової хвороби на тлі порушень мікробіоценозу кишківника.

СЕКЦІЯ 16

ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ ТА ФАРМАКОКІНЕТИКА
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
Понеділок, 12 лютого 2018 року
Середа, 14 лютого 2018 року

Початок о 16⁰⁰

(Аудиторія кафедри фармакології, вул. Богомольця, 2)

ГОЛОВУЮЧИЙ: проф. Заморський І. І.
проф. Захарчук О. І.
доц. Геруш О. В.

СЕКРЕТАР: доц. Кметь О. Г.
регламент доповідей – 10 хв.

20. Костиниш Л.В. Фітопатологія рослин.
21. Музика Н.Я., Короленкова О.М. Вивчення анальгетичної активності субстанції альфа бору.
22. Паламар А.О., Чорноус В.О., Грозан А.М., Яремій І.М. Дослідження біологічної активності [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1н-імідзол-4-іл] тіоотгонних кислот.
23. Петрюк А.Є. Дія базальтового туфу на функцію нирок при різних термінах введення.
24. Садогурська К.В., Косуба Р.Б. Вплив нанохрому цитрату на розвиток індукованого дексаметазоном інсуліно-резистентності у щурів.
25. Саханька І.М., Ежнед М.А. Виявлення вільних амінокислот у листі та кореневих частин з коренями декоративних сортів півонії лікарської.
26. Сметанюк О.І. Використання комплексного показника едафотопу у дослідженні потенційних видів для заготівлі лікарської сировини.
27. Ткачук О.Ю., Ньянбори Т., Крижан С.І., Вишневська Л.І., Гудзь Н.А. Дослідження токсикологічних властивостей нового комбінованого олійного фітосабору.
28. Унгурян Т.М. Дослідження вільнорадикальних процесів та антиоксидантної системи за умов гострого пошкодження нирок на тлі профілактичного введення церулоплазміну.
29. Філіпенко Н.Д. Модуляція флокаліном протеолітичної активності нирок за умов їх гіпоксичного пошкодження.

СЕКЦІЯ 17 АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ФІЛОЛОГІЇ ТА СОЦІАЛЬНО-ГУМАНІТАРНИХ НАУК

Понеділок, 12 лютого 2018 року
Середа, 14 лютого 2018 року

Початок о 16⁰⁰

(Аудиторія кафедри суспільних наук та українознавства,
вул. Героїв Майдану, 3)

ГОЛОВУЮЧИЙ: проф. Борисюк А. С.
проф. Мойсей А. А.
доц. Рак О. М.

СЕКРЕТАР: ас. Цуркан М. В.
регламент доповідей – 10 хв.

1. Anistratenko A.V. The problem of the plot interpretation in the V. Kozhelyanko's short stories.
2. Chaikovska N.M. Speech genres: main types and their characteristics.
3. Demianchuk O.S. Secondary education in Bukovina during the XIXth century: the procedure of admission applicants to the gymnasium.

Додаток Б



Продовж. дод Б



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118057** (13) **U**

(51) МПК (2017.01)

A61K 31/00**A61P 39/00****G01N 33/15** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2016 13197</p> <p>(22) Дата подання заявки: 23.12.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2017</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2017, Бюл.№ 14</p>	<p>(72) Винахідник(и): Садогурська Катерина Володимирівна (UA), Косуба Раїса Борисівна (UA), Яремій Ірина Миколаївна (UA), Зеленюк Володимир Григорович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ" МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)</p>
--	--

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ХРОМУ ЦИТРАТУ**(57) Реферат:**

Спосіб корекції токсичної дії хрому цитрату включає використання детоксикантів. Після одноразового внутрішньосочеревинного введення статевозрілим лабораторним щурам обох статей нанохрому цитрату в дозах 5 мг/кг, 4,5 мг/кг, 3 мг/кг, що становить відповідно DL₀, DL₅₀, DL₁₀₀. Для корекції внутрішньосочеревинно вводять тіотриазолін.

UA 118057 U

Продовж. дод Б

UA 118057 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до фармакології та токсикології, і може бути використана при лікуванні хромової інтоксикації.

Хром як мікроелемент необхідний для нормальної життєдіяльності людини і тварин, оскільки відіграє важливу роль у вуглеводневому, жировому, білковому обміні [Авцын А. П., 1991; Садогурська К. В., 2014]. У медичній практиці застосовують хромвісні біологічно активні добавки (хром активний, хром хелат, хромвітал+ тощо), які є на фармацевтичному ринку України. Крім того, хром може становити небезпеку здоров'ю людини при використанні як його солей, так і інших важких металів, в народному господарстві [Повякель Л. І., 2015].

До визначних відкриттів людства кінця XX століття належить розробка та одержання матеріалів нанорозмірів з метою застосування їх у різних галузях народного господарства. В Українському державному науково-дослідницькому інституті нанобіотехнологій і ресурсозбереження шляхом електроімпульсної аквананотехнології отримано органічну сполуку хрому - нанохрому цитрат (НХЦ).

Поява нової сполуки викликала інтерес щодо її біологічної активності та перспектив використання. У науковій літературі з'явилися експериментальні дослідження щодо можливого застосування НХЦ у ветеринарній практиці [Іскра Р.Я., 2012].

Стрімкий розвиток нанотехнологій та отримання нових наноматеріалів викликає необхідність дослідження їх безпечності для уникнення можливих несприятливих наслідків як для здоров'я населення, так і навколишнього середовища.

Незважаючи на численні експериментальні, клінічні, епідеміологічні дослідження, актуальною проблемою сучасної токсикології залишається пошук ефективних засобів лікування та профілактики інтоксикацій [Дроговоз С. М., 2015]. Відомі способи лікування інтоксикацій, зокрема, солями важких металів мають комплексне спрямування з обов'язковим призначенням детоксикантів.

Найближчим аналогом корисної моделі є спосіб корекції токсичності хрому та його сполук [Стефанюк В. Д. Інтоксикація хромом та його сполуками: лікування, профілактика / В. Д. Стефанюк // Современные проблемы токсикологии. - 2001. - № 3. - С. 59-62.], в якому в якості детоксикантів використовують донатори SH-груп (унітол), комплекси (тетрацин-кальцій, пеніциламін, суццимер та ін.), а також аскорбінову кислоту для зменшення активації вільнорадикального окислення, як важливого фактора в механізмі патогенезу хромової інтоксикації.

Недоліками найближчого аналога є вартість лікування, оскільки детоксиканти, зазвичай, дороговартісні; перераховані лікарські засоби мають ряд побічних ефектів, зокрема, сприяють виведенню з організму деяких есенціальних мікроелементів, порушують електролітну рівновагу, викликають зміни крові, розлади травлення тощо.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб корекції токсичної дії хрому цитрату шляхом використання у якості детоксиканта лікарського препарату тіотриазоліну.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб корекції токсичної дії хрому цитрату, що включає використання детоксикантів, згідно з корисною моделлю, після одноразового внутрішньоочеревинного введення статевозрілим лабораторним щурам обох статей нанохрому цитрату в дозах 5 мг/кг, 4,5 мг/кг, 3 мг/кг, що становить відповідно DL0, DL50, DL100, через 2 год. для корекції внутрішньоочеревинно уводять тіотриазолін в дозі 100 мг/кг впродовж 7 діб.

Спільними ознаками корисної моделі та найближчого аналога є корекція токсичності хрому за допомогою детоксикантів.

Відмінними ознаками корисної моделі від найближчого аналога є те, що після одноразового внутрішньоочеревинного введення статевозрілим лабораторним щурам обох статей нанохрому цитрату в дозах 5 мг/кг, 4,5 мг/кг, 3 мг/кг, що становить відповідно DL₀, DL₅₀, DL₁₀₀, через 2 год. з метою корекції внутрішньоочеревинно уводять тіотриазолін в дозі 100 мг/кг впродовж 7 діб.

Для зменшення токсичної дії нанохрому цитрату використовують високоефективний вітчизняний лікарський засіб метаболітотропної дії з вираженою антиоксидантною активністю (Савченкова Л.В., 2008). Тіотриазолін (морфоліній-3-метил-1,2,3-триазолін-5-тіоацетат) проявляє політропну дію на організм, має широкий спектр терапевтичної дії. Як представник групи метаболітних препаратів завдяки наявності в хімічній структурі сірки, триазолового кільця і металної групи препарат проявляє гепатопротекторну (Орловський В.Ф., 2011), нефропротекторну [Гордієнко В.В., 2004; Товчига О.В., 2011], кардіопротекторну, протиішемну, антиаритмічну [Чекман І.С., 2009], імуномоделюючу та інші дії. Такий широкий спектр дії препарату дозволяє застосовувати його у різних галузях медицини, не тільки для лікування вже наявних захворювань, а й для покращення якості життя та здатності підвищувати резистентність організму. Можливість тіотриазоліну одночасно впливати на різні органи і

Продовж. дод Б

UA 118057 U

системи, безпека при застосуванні, низька собівартість, розмаїття зручних фармацевтичних форм демонструють його переваги перед відомими метаболітотропними препаратами.

Аналізуюче вищенаведене можна зробити висновок, що тіотриазолін-препарат з політропною, метаболічною дією на організм, має широке застосування в клінічній практиці, однак наукове обґрунтування його використання при інтоксикаціях солями хрому не було вивчено.

Використання способу, що заявляється, підтверджується наступними експериментальними даними. Дослідження проведено на 36 статевозрілих лабораторних щурах обох статей. Для корекції токсичності нанохрому цитрату тіотриазоліном нами використано введення сполуки в токсичних дозах згідно наших попередніх досліджень. Тваринам одноразово внутрішньоочеревино (в/о) вводили НХЦ в дозах 5 мг/кг, 4,5 мг/кг, 3 мг/кг, що становить відповідно DL₀, DL₅₀, DL₁₀₀. Після уведення НХЦ падіж тварин відбувався на 2-3 добу, що представлено в наступній таблиці, на тлі загального пригнічення і порушення дихання. Для корекції вводили через 2 год. в/о тіотриазолін в дозі 100 мг/кг (АТ "Галичфарм") впродовж 7 діб.

Таблиця

Вплив тіотриазоліну на виживаність щурів після введення НХЦ

Доза НХЦ	НХЦ	НХЦ + Тіотриазолін
	Ефект: вижило/загинуло тварин	
DL ₀ (3 мг/кг)	6/0	6/0
DL ₅₀ (4,5 мг/кг)	3/3	5/1
DL ₁₀₀ (5 мг/кг)	0/6	5/1

З таблиці видно, що при введенні сублетальних і летальних доз НХЦ і тіотриазоліну значно зменшувалась смертність. Отже, тіотриазолін, як детоксикант запобігає смерті тварин.

Для дослідження механізмів детоксикуючої дії тіотриазоліну на показники про- та антиоксидантної рівноваги при введенні НХЦ у токсичних дозах. При введенні НХЦ у дозах 3 мг/кг - 5 мг/кг спостерігається порушення в організмі тварин оксидантно-антиоксидантної рівноваги. У крові та печінці тварин зростає вміст продуктів вільнорадикального окислення ліпідів і біополімерів. Уміст малонового альдегіду в еритроцитах крові щурів зростає на 18 %, 22 % і 27 %, у печінці - на 19 %, 25 % і 35 % порівняно з інтактними тваринами. Вміст окисно модифікованих білків у сироватці крові тварин збільшується відповідно на 19 %, 26 % і 37 %, а у печінці - на 34 %, 36 % і 36 % відповідно. А також спостерігалось зниження загальної антиоксидантної активності плазми крові - на 27, 30 і 47 % та вміст вільних SH-груп - на 11 %, 14 % і 33 %. У крові та печінці щурів знижувався вміст одного з основних ендogenous антиоксидантів - глутатіону відновленого на 17-45 % у еритроцитах крові, на 13-35 % у печінці. Також відзначалось зниження активності одного з ключових ферментів антиоксидантного захисту - каталази, як у крові, так і у печінці щурів.

Уведення тіотриазоліну на фоні інтоксикації НХЦ запобігає прогресуванню порушень оксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі інтоксикованих щурів: У крові та печінці тварин знижуються: вміст продуктів вільнорадикального окислення ліпідів і біополімерів, уміст малонового альдегіду та окисно модифікованих білків в еритроцитах крові та у печінці щурів; та підвищуються: загальна антиоксидантна активність плазми крові та вміст вільних SH-груп, глутатіону відновленого та каталази у еритроцитах крові та у печінці порівняно з інтоксикованими щурами.

Корисна модель здійснюється таким чином.

Після одноразового внутрішньоочеревино введення статевозрілим лабораторним щурам обох статей НХЦ в дозах 5 мг/кг, 4,5 мг/кг, 3 мг/кг, що становить відповідно DL₀, DL₅₀, DL₁₀₀, через 2 год. з метою корекції внутрішньоочеревино вводять тіотриазолін в дозі 100 мг/кг впродовж 7 діб.

Технічний результат. Запропонований спосіб дозволяє ефективно проводити корекцію токсичної дії хрому цитрату, а отже і оптимізувати лікування інтоксикації хрому та його сполук та здешевити спосіб.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції токсичної дії хрому цитрату, що включає використання детоксикантів, який відрізняється тим, що після одноразового внутрішньоочеревино введення статевозрілим

Продовж. дод Б

UA 118057 U

лабораторним щурам обох статей нанохрому цитрату в дозах 5 мг/кг, 4,5 мг/кг, 3 мг/кг, що становить відповідно DL₅₀, DL₅₀, DL₁₀₀, через 2 год, для корекції внутрішньоочеревинно уводять тіотриазолін в дозі 100 мг/кг впродовж 7 діб.

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ
І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ

ІНФОРМАЦІЯ ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки	4.0218.02187	(72) Визначення	Савицька Катерина Філодоровна СІА, Бусуєв Рілик Вікторович (СІА), Кришай Ірина Михайлівна (СІА), Савицька Вікторія Іванівна (СІА)
(22) Дата подання заявки	22.02.2018	(73) Заявник	Інститут державної надчалевої науки України "Біохімічний державний медичний університет" ІДМУ України, м. Тернопіль, 2-а Червона, 38001 (UA)
(24) Дата публікації заявки	22.02.2017, Бюро пат. України		

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОНАННЯ ДОКУМЕНТУ ЦИТРАТУ

(25) Назва:

Цитрат хрому (натрію) для щурів цитрату в дозах 5 мг/кг, 4,5 мг/кг, 3 мг/кг, що становить відповідно DL₅₀, DL₅₀, DL₁₀₀, через 2 год, для корекції внутрішньоочеревинно уводять тіотриазолін в дозі 100 мг/кг впродовж 7 діб.

Комп'ютерна верстка Г. Паляніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор ІФНМУ
проф. Брестенюк Г.М.

« 26 » 09 / 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: експериментально-теоретичне обґрунтування застосування тіотриазоліну для корекції токсичної дії високих доз нанохрому цитрату

Установа, її адрес, виконавці: кафедра фармації ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м.Чернівці, Театральна площа, 2, ас. Садогурська К.В.

Джерела інформації:

1. Садогурська К.В. Вивчення гострої токсичності нанохрому цитрату при різних шляхах введення. *Фармацевтичний часопис*. 2015 № 4 (36). С.56-59
2. Садогурська К.В. До питання безпечності нанохрому цитрату за умов повторного введення. *Фамакологія та лікарська токсикологія*. 2016. №4-5 (50). С. 95-100.
3. 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.
4. Спосіб корекції токсичної дії хрому цитрату: пат.118057 України, МПК (2017.01) А61К31/00, А61Р39/00, G01N33/15 (2006/01)./ Садогурська К.В., Косуба Р. Б., Яремій І. М, Зеленик В.Г. № u 201613197; заявл.23.12.2016; опубл.25.07.2017, Бюл.№ 14

Де і куди впроваджено: в науково-педагогічний процес кафедри фармакології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Результат впровадження: застосування результатів наукових досліджень Садогурської К.В. можуть бути враховані при проведенні токсико-фармакологічних досліджень з використанням нанохрому цитрату.

Зауваження і пропозиції: не вносились.

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри фармакології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Протокол № 2 від 26.09.2017р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармакології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,

д.м.н., професор

Л.М.Шеремета

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
(навчальної) роботи Вінницького
національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова
проф. Гумінський Ю. Й.



«*Гумінський*» 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: експериментально-теоретичне обґрунтування застосування тіотриазоліну для корекції токсичної дії високих доз нанохрому цитрату.

Установа, її адрес, виконавці: кафедра фармації ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2, ас. Садогурська К. В.

Джерела інформації:

1. Садогурська К. В. Вивчення гострої токсичності нанохрому цитрату при різних шляхах введення. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 4 (36). С. 56–59.
2. Садогурська К. В. До питання безпечності нанохрому цитрату за умов повторного введення. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. №4-5 (50). С. 95–100.
3. 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.
4. Спосіб корекції токсичної дії хрому цитрату: пат. 118057 України, МПК (2017.01) А61К31/00, А61Р39/00, G01N33/15 (2006.01). / Садогурська К. В., Косуба Р. Б., Яремій І. М., Зеленик В. Г. № у 201613197; заявл. 23.12.2016; опубл. 25.07.2017, Бюл. № 14.

Де і куди впроваджено: в науково-педагогічний процес кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова у 2017-2018 н.р.

Результат впровадження: застосування результатів наукових досліджень Садогурської К.В. можуть бути враховані при проведенні токсико-фармакологічних досліджень з використанням нанохрому цитрату.

Зауваження та пропозиції: не вносились.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова протокол № 2 від 12.10.2017 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармакології
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова,
д.м.н., професор

Н. І. Волощук

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Національного медичного
університету імені О. О. Богомольця
проф. Черенько Т. М.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: експериментально-теоретичне обґрунтування застосування тіотриазоліну для корекції токсичної дії високих доз нанохрому цитрату.

Установа, її адрес, виконавці: кафедра фармації ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2, ас. Садогурська К. В.

Джерела інформації:

1. Садогурська К. В. Вивчення гострої токсичності нанохрому цитрату при різних шляхах введення. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 4 (36). С. 56–59.
2. Садогурська К. В. До питання безпечності нанохрому цитрату за умов повторного введення. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. №4-5 (50). С. 95–100.
3. 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.
4. Спосіб корекції токсичної дії хрому цитрату: пат. 118057 України, МПК (2017.01) A61K31/00, A61P39/00, G01N33/15 (2006.01). / Садогурська К. В., Косуба Р. Б., Яремій І. М., Зеленюк В. Г. № у 201613197; заявл. 23.12.2016; опубл. 25.07.2017, Бюл. № 14.

Де і куди впроваджено: в науково-педагогічний процес кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця з 3 вересня 2018 р.

Результат впровадження: результати наукових досліджень Садогурської К. В. можуть бути враховані при проведенні токсико-фармакологічних досліджень з використанням нанохрому цитрату.

Зачваження та пропозиції: не вносились.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, протокол № 2 від 3 вересня 2018 р.

Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри фармакології
НМУ імені О. О. Богомольця
д.мед.н., професор

Г. В. Зайченко

асистент кафедри фармакології
НМУ імені О. О. Богомольця
к.фарм.н.

П. В. Сімонов

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

доктор медичних наук,
член-кореспондент НАМН України

Бухтіарова Т.

Т. Бухтіарова

« 27 » вересня 2018 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

Назва пропозиції для впровадження: експериментально-теоретичне обґрунтування застосування тіотриазоліну для корекції токсичної дії високих доз нанохрому цитрату.

Установа, її адрес, виконавці: кафедра фармації Вишого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Театральна площа, 2; проф. Косуба Р. Б. асистент Садогурська К. В.

Джерела інформації:

1. Садогурська К. В. Вивчення гострої токсичності нанохрому цитрату при різних шляхах введення. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 4 (36). С. 56–59.
2. Садогурська К. В. До питання безпечності нанохрому цитрату за умов повторного введення. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. №4-5 (50). С. 95–100.
3. Спосіб корекції токсичної дії хрому цитрату: пат. 118057 України, МПК (2017.01) A61K31/00, A61P39/00, G01N33/15 (2006.01). / Садогурська К. В., Косуба Р. Б., Яремій І. М., Зеленюк В. Г. № у 201613197; заявл. 23.12.2016; опубл. 25.07.2017, Бюл. № 14.

Де впроваджено: в науково-дослідний процес відділу загальної токсикології Інституту фармакології та токсикології НАМН України

Терміни впровадження: 2018-2019 р.

Результат впровадження: застосування результатів наукових досліджень Садогурської К. В. можуть бути враховані при проведенні токсикофармакологічних досліджень з використанням нанохрому цитрату.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні відділу токсикології ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», протокол № 5 від 27.09. 2018 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач відділу токсикології
ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»,
д. біол. н., професор

В. М. Коваленко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Вищого державного навчального
закладу України «Буковинський
державний медичний університет»

Геруш І. В.
« 25 » квітня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: експериментально-теоретичне обґрунтування перспективності створення на основі нанохрому цитрату засобів корекції гіперглікемічних станів, що встановлено на моделі експериментального цукрового діабету.

Установа, її адрес, виконавці: кафедра фармації ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2, ас. Садогурська К. В.

Джерела інформації:

1. Садогурська К. В. До питання безпечності нанохрому цитрату за умов повторного введення. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. №4-5 (50). С. 95–100.
2. 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.
3. 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.

Де і куди впроваджено: в науково-педагогічний процес кафедри медичної та фармацевтичної хімії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» у 2017-2018 н. р.

Результат впровадження: отримана інформація поглибить знання щодо перспективності розширення арсеналу протидіабетичних засобів, зокрема, створених на основі органічної сполуки нанохрому (нанохрому цитрату).

Зауваження та пропозиції: не вносились.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри медичної та фармацевтичної хімії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» протокол № 21 від 24.04.18 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри медичної
та фармацевтичної хімії
Вищого державного навчального
закладу України «Буковинський
державний медичний університет»,
д.х.н., професор



М.К. Братенко

**НАНОМАТЕРІАЛИ
НАНОТЕХНОЛОГІЇ**



**NANOMATERIALS
NANOTECHNOLOGIES**

**ТОВ «Наноматеріали і
нанотехнології»**

Довідка про відповідність хрому цитрату

В ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології» (м. Київ) на основі патентів України №29856, №35582, № 38391, №44139, № 49050 отримано сполуку хрому – хрому цитрат (НХЦ) з концентрацією хрому 200 мг/дм³, яка відповідає вимогам ТУ У 15.8-35291116-008:2009; ТУ У 24.1-35291116-004:2009. Характеристики вихідних колоїдних розчинів наночастинок хрому, отриманих методом електроімпульсної аквананотехнології, досліджували за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії (ТЕМ) і поглинанням в УФ-області спектра. Встановлено, що отримані розчини хрому інтенсивно поглинають випромінювання в УФ-області спектра – за їх спектральними характеристиками можна констатувати, що наночастинки не агреговані, згідно розподілу Гауса мають сферичну форму. За даними ТЕМ розміри наночастинок хрому складають 5-70 нм.

Директор ТОВ «Наноматеріали і
нанотехнології»

«17» грудня 2018 р.



д.тех.н. В. Г. Каплуненко

www.nanosvit.com

ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології»
03022, Київ, вул. Васильківська 27, корпус 1
тел: +38.044.257.42.90
т/ф: +38.044.524.33.88
E-mail: science@nanosvit.com

"Nanomaterials & Nanotechnologies" LTD
27 build. 1, Vasylkivska str., Kyiv, 03022, Ukraine
tel: +38.044.257.42.90
fax: +38.044.524.33.88
E-mail: science@nanosvit.com