

УДК 615.244-06:616.36-091.8-06:616.379-008.64]-092.9
DOI: 10.15587/2519-4852.2016.87255

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ВПЛИВУ ЗБОРУ АНТИДІАБЕТИЧНОГО НА ГІСТОЛОГІЧНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИН-НІКОТИНАМІД-ІНДУКОВАНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

© А. О. Савич, С. М. Марчишин, Ю. Б. Лар'яновська

Метою досліджень було встановлення гепатопротекторного впливу збору антидіабетичного у порівнянні з таблетками метформіну та збору «Арфазетин» під час експериментального цукрового діабету 2 типу за допомогою гістологічного дослідження тканин печінки.

Матеріали і методи. Експериментальний цукровий діабет 2 типу відтворювали одноразовим внутрішньовенним введенням стрептозотоцину (STZ – виробництва «Sigma», США) у дозі 65 мг/кг.

Результати. Експериментально встановлено, що введення відвару збору антидіабетичного у дозі 9 мл/кг щурам з цукровим діабетом 2 типу, індукованим введенням стрептозотоцину у дозі 65 мг/кг та нікотинамідом у дозі 230 мг/кг, запобігає розладам мікроциркуляції і сприяє збереженню трабекулярної будови печінкових доль. Ознаки гепатолізу та дистрофії гепатоцитів менше виражені, в клітинах краще зберігається глікоген, зменшується кількість жирових крапель. Рідше зустрічаються явища анізонуклеозу, ядра клітин краще контуруються, збільшується кількість двоядерних клітин та вміст еухроматину.

Висновки. За виразністю позитивного впливу на прояви морфологічних ознак токсико-дистрофічної дії діабетогену, антидіабетичний збір не поступається препарату порівняння метформіну і перевищує препарат порівняння збір «Арфазетин». Таким чином, введення збору антидіабетичного у дозі 9 мл/кг зменшує деструктивно-дистрофічні зміни структурно-функціональної організації печінки щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, стрептозотоцин, нікотинамід, відвар, збір антидіабетичний, гістологічне дослідження, гепатоцити

Aim of research was to study hepatoprotective influence of the anti-diabetic herbal tea comparing with Metformin tablets and “Arphasetin” tea during experimental type 2 diabetes using liver tissue histological research.

Materials and methods. Experimental type 2 diabetes was reproduced by the single intravenous administration of Streptozotocin (STZ “Sigma”, USA) in the dose of 65 mg/kg.

Results. It was experimentally determined that the administration of the anti-diabetic herbal tea decoction in the dose of 9 mg/kg in rats having diabetes type 2, induced by Streptozotocin in the dose of 65 mg/kg and Nicotinamide in the dose of 230 mg/kg administration, prevents microcirculation disorders and contributes preservation trabecular structure of hepatic fates. Hepatolysis and degeneration of hepatocytes signs are less expressed, glycogen is better stored in cells, and the number of lipid droplets decreases. Anisonucleosis occurs more rarely, cells nuclei are better contoured, the number of dual cells and euchromatin content increase.

Conclusion. The effect of the anti-diabetic herbal tea is similar to the effect of the reference drug Metformin and better than the effect of “Arphasetin” tea, in terms of expressiveness positive influence on diabetogen toxic-degenerative action's morphological signs. Thus, the administration of the anti-diabetic herbal tea in the dose of 9 mg/kg decreases destructive and degenerative changes of the structural and functional organization of liver of the rats with experimental diabetes type 2

Keywords: type 2 diabetes, Streptozotocin, Nicotinamide, decoction, anti-diabetic herbal tea, histological study, hepatocytes

1. Вступ

Цукровий діабет є глобальною медико-соціальною проблемою, що обумовлено епідеміологічним характером розповсюдження. Дані літературних джерел свідчать, що цукровий діабет займає 7 місце серед головних причин смертності населення більшості країн світу [1]. У порівнянні з загальною кількістю усіх хворих, у пацієнтів на цукровий діабет у 3 рази підвищена смертність від серцево-судинних захворювань, у 6 разів частіше розвивається інфаркт міокарда, у 25 разів збільшується ризик виникнення сліпоти та у 4 рази – летальні випадки від ниркової недостатності [2]. Доведено, що на момент встановлення діагнозу за умов наявності виражених клінічних симптомів, у хворих на цукровий діабет вже реєструються судинні та інші па-

тологічні зміни у тканинах та органах, провідна роль у розвитку яких належить гіперглікемії. Профілактика пізніх ускладнень у хворих на цукровий діабет залежить від ранньої діагностики захворювання та суворої компенсації вуглеводного обміну.

У цьому аспекті принципово новим напрямком фармакології є пошук нових антидіабетичних засобів з комплексною дією, які поєднують декілька видів активності, зокрема збору лікарських рослин.

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними питаннями

За даними епідеміологічних досліджень, у 24–88 % хворих на цукровий діабет спостерігається

ураження печінки з розвитком діабетичної гепатопатії, яка включає гепатомегалію та різного ступеня жирову інфільтрацію печінки [3–7]. У фізіологічних умовах інсулін, утворений в підшлунковій залозі, по системі ворітної печінкової вени надходить до печінки, де 50 % його загальної кількості зв'язується гепатоцитами та використовується ними. Печінка поряд зі скелетними м'язами та жировою тканиною є основним споживачем інсуліну [8] та забезпечує основні процеси глікоконєнегенезу [9]. Гістологічне дослідження функціонального стану печінки при цукровому діабеті є доцільним та досить інформативним, оскільки ураження даного органу суттєво впливає на перебіг та рівень компенсації цукрового діабету [10].

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор

Швидкий ріст числа хворих на цукровий діабет 2 типу у світі підштовхує науковців до пошуку нових лікарських засобів з широким спектром дії та мінімальною кількістю побічних ефектів. У літературі описані результати досліджень щодо створення антидіабетичних препаратів комбінованої дії (антиоксидантної, гіпоглікемічної та гіполіпідемічної дії) таких як метформін, фенсукцинал, гліфазин та інших [11, 12]. Перспективним напрямком є створення засобів на основі лікарських рослин, застосування яких у терапії ЦД має багатовіковий емпіричний досвід народної медицини і на сучасному етапі доповнюється все новими даними науки про механізми їх дії. Результати багатьох експериментальних досліджень свідчать про можливість і доцільність використання фітопрепаратів у комплексній терапії такого мультифакторного та поліпатогенного захворювання як цукровий діабет типу 2.

4. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття

Застосування зборів лікарських рослин у комплексній терапії цукрового діабету є доцільним, патогенетично обґрунтованим і дозволяє лікарю вирішити певні завдання: знизити дозу антидіабетичних засобів, нейтралізувати побічну дію деяких з них, поліпшити чутливість до інсуліну тканин-мішеней, активізувати регенераційні процеси в β -клітинах підшлункової залози, підвищити неспецифічну загальну опірність організму тощо. Використання лікарських рослин з гепато-, гастро-, кардіо- і нефропротекторними властивостями також є важливим доповненням до фармакотерапії цукрового діабету. Крім того, при хронічних захворюваннях важливим є можливість призначати лікарські рослини тривалими курсами через достатньо низьку токсичність більшості з них.

Незважаючи на те, що в нетрадиційній медицині відомо понад 150 видів рослин з цукрознижуючими властивостями, перелік офіційних антидіабетичних засобів на їх основі недостатній.

5. Формулювання цілей та задач дослідження

Метою досліджень було встановлення гепатопротекторного впливу збору антидіабетичного у порівнянні з таблетками метформіну та збору «Арфазетин» під час експериментального цукрового діабету 2 типу за допомогою гістологічного дослідження тканин печінки.

Для досягнення поставленої мети вирішувалися наступні задачі:

- визначити вплив збору антидіабетичного та препаратів порівняння на морфоструктуру гепатоцитів;
- провести порівняльний аналіз ефективності досліджуваного збору та препаратів порівняння.

6. Виклад основного матеріалу (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

Експериментальний цукровий діабет 2 типу відтворювали одноразовим внутрішньовенним введенням стрептозотоцину (STZ – виробництва «Sigma», США) у дозі 65 мг/кг [13]. Розчин STZ готували в 0,1 М цитратному буфері рН 4,5. З метою зниження діабетогенної дії за 15 хвилин до введення STZ, внутрішньоочеревинно вводили нікотинамід (NK) в дозі 230 мг/кг.

Досліджуваний збір антидіабетичний, збір «Арфазетин» та таблетки метформін вводили у профілактичному та лікувальному режимі: 5 діб перед моделюванням діабету та протягом 28 діб поспіль. Антидіабетичний збір та препарати порівняння – збір «Арфазетин» і таблетки метформіну вводили внутрішньошлунково один раз на день. Група тварин контрольної патології за аналогічною схемою отримувала воду очищену.

Об'єктом дослідження стала печінка 40 білих щурів різних груп. Отриманий тканинний матеріал фіксували у 10 % розчині формаліну. Одну частину кожного зразка зневоднювали у спирті зростаючої концентрації, заливали у парафін. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, проводили ШІК-реакцію для виявлення глікогену. З другої частини зразків робили зрізи за допомогою кріостатмікротома та фарбували суданом IV для виявлення нейтральних жирів [14, 15].

Мікропрепарати вивчали під світловим мікроскопом Granum та фотодокументували цифровою відеокамерою Granum ДСМ 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

Усі дослідження проводили з дотриманням правил «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (м. Страсбург, 1986 р. зі змінами, 1998 р.) [16].

У групі інтактного контролю гістологічна картина печінки мала типову для цих тварин будову. Часточковий рисунок тканини був розмитим внаслідок майже повної відсутності сполучнотканинних міжчасточкових прошарків. Межі часточок визначали за триадами. Зони триад (портальних трактів) були вузькими. Гепатоцити у часточках розташовані тяжами, що мали чітку радіальну спрямованість. Клітини зберігали характерну форму

та розмір, цитоплазма рівномірно профарбована, оптично щільна, не містила включень, які були б видимими при світловій мікроскопії. Ядра гепатоцитів нормохромні, центрально розміщені, містили 1, рідше – 2 ядереця. Кількість двоядерних гепатоцитів достатня. Внутрішньочасточкові гемокапіляри були помірно розширеними, містили звичайну кількість лімфоїдних клітин. Клітини Купфера були без особливостей, мітози у клітинах не спостерігалися. Стан епітелію жовчних протоків та ендотелію термінальних гілок кровоносних судин у триадах, а також ендотелію інших кровоносних судин у межах норми. (рис. 1, *a*). ШІК-реакція показала, що цитоплазма гепатоцитів рівномірно та щільно заповнена дрібними гранулами глікогену (рис. 1, *б*), фарбування суданом IV не виявило накопичення жиру у клітинах (рис. 1, *в*).

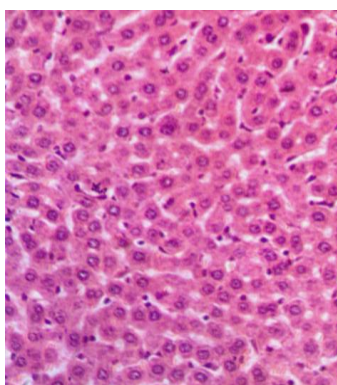
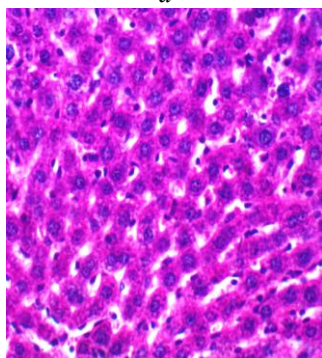
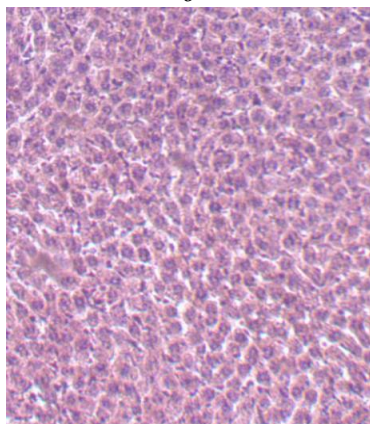
*a**б**в*

Рис. 1. Печінка інтактного щура: *a* – нормальний стан печінкової паренхіми (x250). Гематоксилін-еозин; *б* – рівномірний розподіл гранул глікогену у цитоплазмі гепатоцитів (x250). ШІК-реакція; *в* – відсутність жиру у цитоплазмі клітин (x250). Судан IV

Через 28 діб після ін'єкції стрептозоцину та нікотинаміду у щурів групи контрольної патології спостерігали різної виразності дифузні дистрофічні та некробіотичні зміни у гепатоцитах, порушення мікроциркуляції. Центральні вени та частина судин портальних трактів були застійними та повнокровними. Місцями реєстрували різні за розміром зони дисконкомплексції печінкових балок з дрібними осередками крововиливів. Значна частина гепатоцитів збільшена у розмірі, набрякла, округлої форми. Забарвлення цитоплазми нерівномірне, в ній містилися вакуолі та нечітко обрисовані світлі зони. Синусоїдальні капіляри часто не проглядалися. У деяких клітинах ядра були візовані й тому не піддавалися фарбуванню. Візуально помітно збільшення гепатоцитів з деформованими, гіперхромними ядрами. Доволі часто спостерігали апоптозозмінені гепатоцити у вигляді тілець Каусильмена. Портальні тракти розширені та інфільтровані лімфо-гістіоцитарними елементами. Наявність двоядерних клітин зменшена. При фарбуванні реактивом Шиффа (ШІК-реакція) виявлено виразне зменшення гранул глікогену у цитоплазмі гепатоцитів, а при фарбуванні суданом IV – накопичення жирових крапель. Жирові краплі у більшості клітин були доволі дрібними, але рівномірно розташованими у цитоплазмі, не зміщуючи ядра (рис. 2). Наведена мікроскопічна картина є морфологічним відображенням токсико-дистрофічних змін з порушенням жирового, вуглеводного та білкового обміну [17].

За умови профілактичного та лікувального введення антидіабетичного збору у дозі 9 мл/кг виявлено виразний позитивний вплив на гістологічний стан печінки щурів. Структура печінкових часточок та радіальний балковий рисунок не змінено, дуже рідко було видно малі осередки з нечітким радіальним рисунком тяжів гепатоцитів. Спостерігали відсутність цитолізу та каріолізу, проявів апоптозу. Гепатоцити мали типову форму та розмір, цитоплазма була рівномірно забарвлена, не містила вакуолей та просвітлених зон (за винятком одного щура). У тварин з даної групи мікроциркуляторні розлади або не проглядалися, або були суттєво зменшені, синусоїдальні капіляри чітко візуалізувалися. Круглоклітинна інфільтрація портальних трактів відсутня (рис. 3). Пул двоядерних гепатоцитів візуально збільшений, велика кількість клітин з анізонуклеозом (коливання розміру ядер), були де-не-де помітні клітини у стані поділу – активація регенераторних процесів. У переважній більшості щурів відсутня жирова дистрофія гепатоцитів (фарбування суданом IV), відновлювалася здатність клітин до накопичення глікогену (рис. 4).

Після введення препарату порівняння метформіну морфологічний стан печінки також покращувався практично у всіх щурів. Були відсутні ознаки дистрофії гепатоцитів, порушення балкової структури, мікроциркуляторних розладів. Спостерігалися дуже рідкісні ознаки гепатолізу. Гепатоцити нормального розміру, ядра клітин з чіткою структурою, часто з великими ядерецями. Виявлено чіткий анізонуклеоз, візуально збільшено кількість двоядерних клітин. Виразно відновлена здатність до накопичення глікогену. Жирові включення більше знаходилися у міжклітинних проміжках (рис. 5).

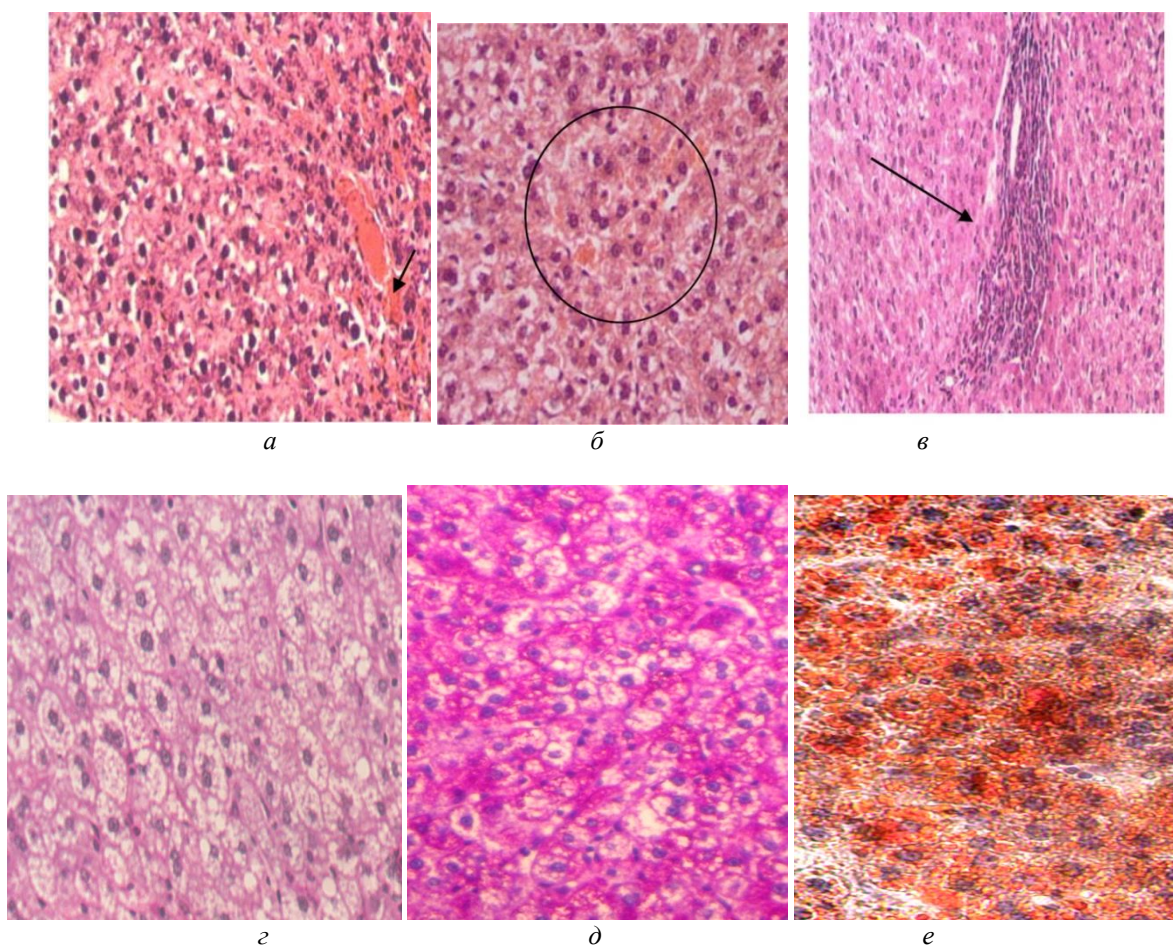


Рис. 2. Печінка щура після ін'єкцій стрептозотозину у дозі 65 мг/кг та нікотинаміду 230 мг/кг: *a* – повнокровність центральної вени часточки (стрілки) ($\times 250$); *б* – зона з дрібними осередками крововиливів (овал) ($\times 250$); *в* – лімфо-гістіоцитарна інфільтрація портального тракту ($\times 200$); *г* – цитоплазма гепатоцитів з вакуолями та нечітко обрисованими світлими зонами, в деяких клітинах ядра лізовані ($\times 250$). Гематоксилін-еозин; *д* – зменшення гранул глікогену у цитоплазмі клітин ($\times 250$). ШИК-реакція; *е* – накопичення жирових крапель ($\times 400$). Судан IV

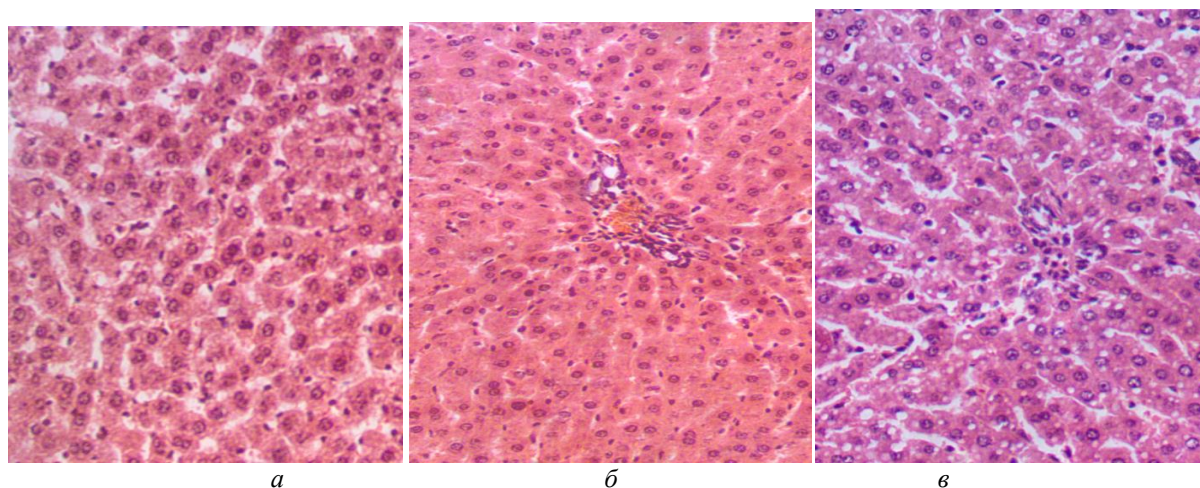


Рис. 3. Печінка щурів після введення антидіабетичного збору у дозі 9 мл/кг на тлі ін'єкцій стрептозотозину та нікотинаміду: *a* – радіальний балковий рисунок не змінено, гепатоцити нормального розміру, форми, з рівномірно забарвленою цитоплазмою, з синусоїдальними капілярами нормального виду ($\times 250$); *б* – відсутність перипортальної запальної інфільтрації ($\times 200$); *в* – дрібно крапельна вакуолізація цитоплазми гепатоцитів без руйнації рисунку тканини ($\times 250$). Гематоксилін-еозин

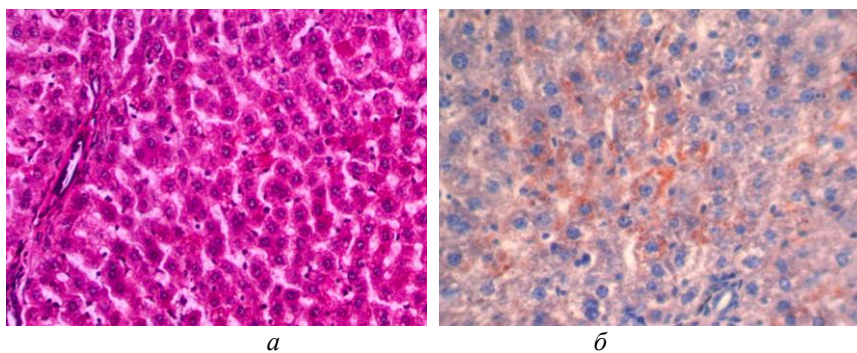


Рис. 4. Печінка щурів після введення антидіабетичного збору у дозі 9 мл/кг: *a* – відновлення вмісту гранул глікогену у цитоплазмі гепатоцитів (×250). ШІК-реакція; *б* – відсутність накопичення жиру у клітинах (×250). Судан IV

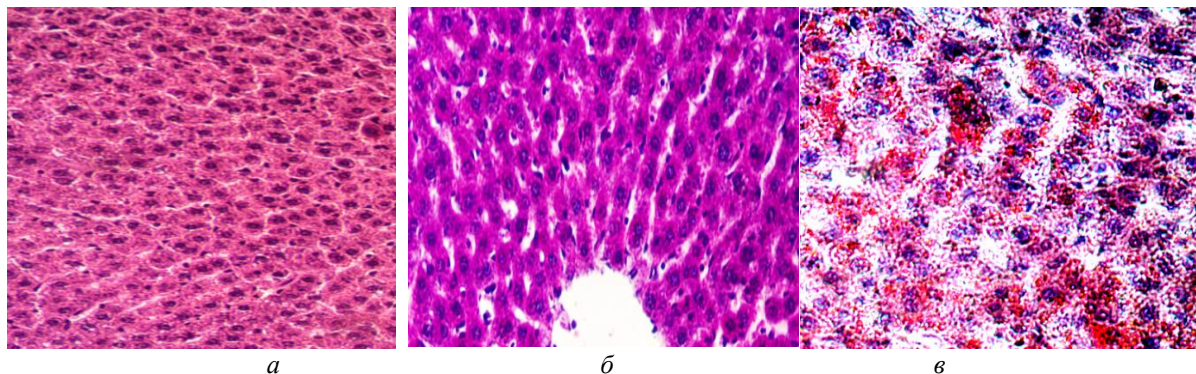


Рис. 5. Печінка щурів, які отримували метформін в дозі 100 мг/кг: *a* – відновлення структури паренхіми (×250). Гематоксилін-еозин; *б* – рівномірне накопичення гранул глікогену у клітинах (×250). ШІК-реакція; *в* – наявність дуже дрібних жирових включень у міжклітинних проміжках і частині клітин (×250). Судан IV

На тлі введення препарату порівняння збору «Арфазетину» в дозі 9 мл/кг у 50% щурів гістологічний стан печінкової паренхіми був наближений до інтактного. У решти – дистрофія була вогнищевою. Самі гепатоцити морфологічно більш повноцінні, реєстрували більше двоядерних клітин, більш вираз-

ний анізонуклеоз та структура ядер. У зонах з найбільш виразними ознаками дистрофії іноді було порушено балковий рисунок тканини. Інтенсивність ШІК-реакції в цитоплазмі гепатоцитів коливалася від нормальної до зниженої. Жирові вакуолі мали середньо-дрібнокрапельний характер (рис. 6).

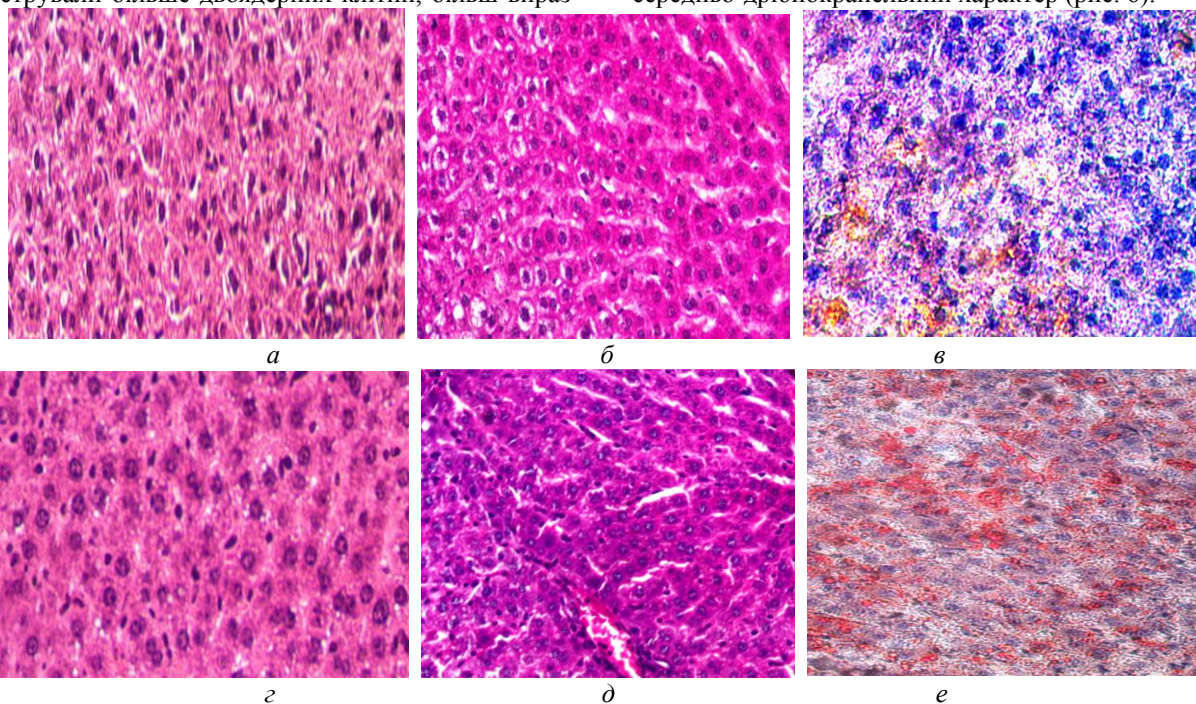


Рис. 6. Печінка щурів, які отримували збір «Арфазетин»: у дозі 9 мл/кг: *a, з* – коливання у гістологічному стані паренхіми (*a* – ×200, *a₁* – ×250). Гематоксилін-еозин; *б, д* – вмісту глікогену в цитоплазмі (×200). гепатоцитів ШІК-реакція; *в, е* – вміст жиру в цитоплазмі гепатоцитів (*в* – ×250, *е* – ×200). Судан IV

7. Висновки з проведеного дослідження і перспективи подальшого розвитку даного напрямку

Морфологічними дослідженнями доведено, що профілактичне та лікувальне введення антидіабетичного збору у дозі 9 мг/кг щурам з цукровим діабетом 2 типу, індукованим стрептозотоцином у дозі 65 мг/кг та нікотинамідом у дозі 230 мг/кг, виявляє виражену гепатопротекторну активність.

Отже, за виразністю позитивного впливу на прояви токсико-дистрофічних змін у гепатоцитах, антидіабетичний збір у дозі 9 мг/кг не поступається препарату порівняння метформіну у дозі 100 мг/кг і дещо перевищує препарат порівняння – збір «Арфазетин» у дозі 9 мг/кг.

Отримані позитивні результати дослідження дають підставу для подальшого вивчення фармакологічних ефектів збору антидіабетичного з метою використання його у терапії цукрового діабету 2 типу.

Література

1. Wild, S. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 [Text] / S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree, H. King // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, Issue 5. – P. 1047–1053. doi: 10.2337/diacare.27.5.1047
2. Turner, R. C. U. K. Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years (therapy of type II diabetes: a progressive disease) [Text] / R. C. Turner, C. A. Cull, I. M. Stratton, S. E. Manley, E. M. Kohner, D. R. Matthews, J. C. Levy et. al. // *Diabetes*. – 1995. – Vol. 44, Issue 11. – P. 1249–1258. doi: 10.2337/diabetes.44.11.1249
3. Бабак, О. Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения [Текст] / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, Н. А. Кравченко // *Современная гастроэнтерология*. – 2009. – Т. 2, № 46. – С. 5–17.
4. Бабак, О. Я. Заболевания печени у пациентов с сахарным диабетом: современная тактика и стратегия терапии [Текст] / О. Я. Бабак // *Здоровье Украины*. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 14–15.
5. Михальчук, Л. М. Неалкогольна жирова хвороба печінки [Текст] / Л. М. Михальчук, А. С. Ефімов // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2010. – Т. 2, № 26. – С. 71–82.
6. Brunt, E. Historical grading and standing for nonalcoholic steatohepatitis [Text] / E. Brunt // *Falk. Symposium. Steatohepatitis: Abstract*. – 2000. – P. 14–15.
7. Roberts, E. A. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A “growing” problem? [Text] / E. A. Roberts // *Journal of Hepatology*. – 2007. – Vol. 46, Issue 6. – P. 1133–1142. doi: 10.1016/j.jhep.2007.03.003
8. Зилов, А. В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога [Текст] / А. В. Зилов // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2005. – № 5. – С. 14–18.
9. Корнеева, О. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома [Текст] / О. Н. Корнеева, О. М. Драпкина, А. О. Буеверов, В. Т. Ивашкин // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2005. – № 4. – С. 21–24.
10. Буеверов, А. О. Алкогольная болезнь печени [Текст] / А. О. Буеверов, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин // *Русский Медицинский Журнал*. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 61–65.
11. Горбенко, Н. И. Влияние фенсукцинала на развитие вторичной инсулинорезистентности у крыс со стрептозотоциновым диабетом [Текст] / Н. И. Горбенко, В. В. Полторак, А. И. Гладких, О. В. Иванова // *Экспериментальная и клиническая медицина*. – 2001. – № 3. – С. 8–10.

для предупреждения и уменьшения выраженности сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / Н. И. Горбенко, М. Ю. Горшунская // *Украинский медицинский журнал*. – 2005. – Т. 4, № 48. – С. 29–35.

13. Masiello, P. Development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide [Text] / P. Masiello, C. Broca, R. Gross, M. Roye, M. Manteghetti, D. Hillaire-Buys et. al. // *Diabetes*. – 1998. – Vol. 47, Issue 2. – P. 224–229. doi: 10.2337/diabetes.47.2.224

14. Меркулов, Г. А. Курс патологистологической техники [Текст] / Г. А. Меркулов. – М.: Медицина, 1969. – 424 с.

15. Пирс, Э. Гистохимия [Текст] / Э. Пирс. – М.: Иностранная литература, 1962. – 967 с.

16. Надлежащая производственная практика лекарственных средств [Текст] / под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. – К.: Морион, 1999. – 896 с.

17. Нимаева, Д. Э. Характер поражения печени при сахарном диабете 2 типа [Текст] / Д. Э. Нимаева, Т. П. Сизых // *Сибирский медицинский журнал*. – 2002. – Т. 35, № 6. – С. 14–21.

References

1. Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H. (2004). Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27 (5), 1047–1053. doi: 10.2337/diacare.27.5.1047
2. Turner, R. C., Cull, C. A., Stratton, I. M., Manley, S. E., Kohner, E. M., Matthews, D. R., Levy, J. C. et. al. (1995). U. K. Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years (therapy of type II diabetes: a progressive disease). *Diabetes*, 44 (11), 1249–1258. doi: 10.2337/diabetes.44.11.1249
3. Babak, O. Y., Kolesnikov, N. A., Kravchenko, E. V. (2009). Liver fibrosis: Modern mechanism of presentation, methods of treatment and diagnosis. *Modern gastroenterology*, 2 (46), 5–17.
4. Babak, O. Y. (2008). Liver disease in patients with diabetes mellitus: a modern tactics and strategy of therapy. *Health of Ukraine*, 6 (1), 14–15.
5. Mykhalchuk, L. M., Efimov, A. S. (2010). Nonalcoholic fatty liver disease. *Internat. Endocrinology Journal*, 2 (26), 71–82.
6. Brunt, E. (2000). Historical grading and standing for nonalcoholic steatohepatitis. *Falk. Symposium. Steatohepatitis: Abstract*, 14–15.
7. Roberts, E. A. (2007). Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A “growing” problem? *Journal of Hepatology*, 46 (6), 1133–1142. doi: 10.1016/j.jhep.2007.03.003
8. Zilov, A. V. (2005). The liver of metabolic syndrome and insulin resistance: a look of endocrinologist. *Clinical prospects of gastroenterology, hepatology*, 5, 14–18.
9. Korneev, O. N., Drapkina, O. M., Bueverov, S. A., Ivashkin, V. T. (2005). Nonalcoholic fatty liver disease as a manifestation of the metabolic syndrome. *Clinical prospects of gastroenterology, hepatology*, 4, 21–24.
10. Bueverov, S. A., Maevskaya, M. V., Ivashkin, V. T. (2001). Alcoholic liver disease. *Russian Medical Journal*, 3 (2), 61–65.
11. Gorbenko, N. I., Poltorak, V. V., Gladkih, A. I., Ivanova, O. V. (2001). Effect of fensuxinal on Development of insulin resistance in rat with streptozotocin-induced diabetes. *Experimental and Clinical Medicine*, 3, 8–10.
12. Gorbenko, N. I., Gorshunskaya, M. Y. (2005). Metformin is selection means to prevent and reduce the severity of heart pathology in patients with diabetes type 2. *Ukrainian Medical Journal*, 4 (48), 29–35.

13. Masiello, P., Broca, C., Gross, R., Roye, M., Manteghetti, M., Hillaire-Buys, D. et al. (1998). Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes*, 47 (2), 224–229. doi: 10.2337/diabetes.47.2.224

14. Merkulov, G. A. (1969). Course of pathohistological techniques. Moscow: Medicine, 424.

15. Pierce, E. (1962). *Histochemistry*. Moscow: Foreign Literature, 967.

16. Lyapunov, N. A., Zagora, V. A., Georgevsky, V. P., Bezugly, E. P. (Eds.) (1999). *Good manufacturing practices of medicines*. Kyiv: Morion, 896.

17. Nimaeva, D. E., Sizykh, T. P. (2002). The nature of liver disease in patients with diabetes mellitus type 2. *Siberian Journal of Medicine*, 35 (6), 14–21.

Дата надходження рукопису 31.10.2016

Савич Альона Олександрівна, здобувач, кафедра фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001

E-mail: alyonica@mail.ru

Марчишин Світлана Михайлівна, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001

E-mail: svitlanafarm@ukr.net

Лар'яновська Юлія Борисівна, старший науковий співробітник ЦНДЛ, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

E-mail: yulasechka@rambler.ru

УДК: 547.792 : 615.31.099

DOI: 10.15587/2519-4852.2016.87466

ХРОНІЧНА ТОКСИЧНІСТЬ СУБСТАНЦІЇ АДАМАНТАН-1-АМОНІЄВОЇ СОЛІ 2-(5-(АДАМАНТАН-1-ІЛ)-4-ФЕНІЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

© В. М. Одинцова, А. В. Абрамов, І. Ф. Бєленічев

На сьогодні лише сім похідних адамантану пройшли клінічні випробування як лікарські засоби для лікування вульгарних вугрів, хвороби Альцгеймера, діабету 2-го типу, як противірусні. Інші знаходяться в стадії розробки як потенційні терапевтичні засоби для лікування захворювань, пов'язаних з перевантаженням залізом, малярії, туберкульозу, неврологічних та онкологічних захворювань, як антиоксидантні та протизапальні.

Метою нашого дослідження було вивчення хронічної токсичності адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти для отримання інформації про синдром токсичності та подальшого дослідження як потенційного лікарського засобу.

Методи. Вивчення хронічної токсичності субстанції адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти проводились відповідно до вимог з доклінічного вивчення нових лікарських засобів. При виборі доз досліджуваної субстанції керувалися даними доклінічних досліджень специфічної активності та результатів визначення OD_{50} і LD_{50} .

Експериментальні тварини знаходились в окремому приміщенні і розподілялися в групи по 7 особин. Тварини перебували на стандартному раціоні харчування, отримуючи добавку протягом усього експерименту. Субстанцію готували для введення у вигляді водної суспензії. Контрольна група з 7 тварин отримувала очищену воду в однаковому об'ємі. Перед введенням субстанції тварини знаходились без прийому їжі протягом 16 годин, отримували препарат і плацебо вранці в один і той же час.

Результати. У процесі хронічного експерименту не було летальних випадків щурівта проявів очевидної токсичності. Не встановлено відхилень параметрів зовнішнього вигляду, поведінкових реакцій, споживання корму та води, які були б пов'язані з застосуванням 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти. Не виявлено також істотних змін або негативних ефектів, пов'язаних із введенням субстанції.

Висновки. Доклінічне вивчення токсичних властивостей адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти показало, що тварини добре переносять досліджувану субстанцію, не виявляють ознак загальнотоксичної дії та не було летальних випадків.