

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН  
ІМ. В. П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ»**

**ЗВЯГІНА Тетяна Сергіївна**

УДК 616.43:616.08+616.06+616.1+615.22

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ  
ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ТАУРИН-ВМІСНОГО  
ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ  
МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ**

14.01.14 – ендокринологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата біологічних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»

### **Науковий керівник**

доктор біологічних наук, професор **Горбенко Наталія Іванівна**, Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», завідувачка відділу експериментальної фармакології та токсикології

### **Офіційні опоненти:**

доктор біологічних наук, доцент **Тржецинський Сергій Дмитрович**, Запорізький державний медичний університет, завідувач кафедри фармакогнозії, фармакології і ботаніки

доктор біологічних наук, старший науковий співробітник **Кучмеровська Тамара Муратівна**, Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, провідний науковий співробітник відділу біохімії вітамінів і коензимів

Захист відбудеться «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_ р. о \_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 з ендокринології в Державній установі «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» (04114, м. Київ-114, вул. Вишгородська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» (04114, м. Київ-114, вул. Вишгородська, 69).

Автореферат розісланий «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор біологічних наук



Калинська Л. М.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Пандемічний характер розповсюдженості метаболічного синдрому (МС) та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу в останні роки призвів до драматичного зростання інвалідизації та смертності населення внаслідок серцево-судинних захворювань (ССЗ) [IDF Diabetes Atlas, 2015; Fruchart J. C., 2014; Тронько М. Д., 2010]. МС являє собою комплекс гормональних та метаболічних порушень, які збільшують ризик кардіоваскулярної патології вдвічі, а розвиток ЦД 2-го типу – в п'ять разів у порівнянні з особами без ознак даного синдрому [Tirris C. et al., 2014]. В Україні захворювання серця та судин спричиняють приблизно 67 % смертельних випадків щороку, що є одним із найвищих показників в Європі [Дудник С., 2015].

Головними компонентами МС є інсулінорезистентність (ІР), дисглікемія, гіперінсулінемія, абдомінальне ожиріння, атерогенна дисліпідемія, гіпертензія. До зазначеного переліку компонентів в останні роки також відносять мікроальбумінурію, підвищений рівень сечової кислоти, протромбічний та прозапальний стан [Reaven G. M., 2011; Campia U. et al., 2014].

ЦД 2-го типу являє собою кінцеву стадію тривалих метаболічних змін, індукованих інсулінорезистентністю, якій притаманна відносна інсулінова недостатність, що з плином часу переростає в абсолютнону інсулінову залежність [Nameed I. et al., 2015].

Слід зазначити, що наявність МС у хворих на ЦД 2-го типу є незалежним чинником ризику усіх діабетичних судинних ускладнень, тоді як за умов ЦД 1-го типу стійка кореляція відмічається тільки з діабетичною нефропатією (ДН) та нейропатією [The Metascreen Writing Committee, 2006]. У свою чергу, ДН, яка супроводжується мікроальбумінурією, підвищенням артеріального тиску, зниженням рівня клубочкової фільтрації та розвитком запальних процесів в нирках, також значно підвищує ризик інвалідизації та смертності хворих внаслідок серцево-судинної патології [Grossman E., 2009].

Оскільки метаболічні порушення, які спричиняють розвиток ЦД 2-го типу та його судинних ускладнень, виникають задовго до клінічної маніфестації ЦД, їх фармакологічну корекцію необхідно розпочинати вже на стадії предіабету, яка характеризується інсулінорезистентністю, порушеною толерантністю до вуглеводів і може супроводжуватися наявністю інших компонентів метаболічного синдрому [Bansal N., 2015].

До основних причин розвитку ІР (та інших складових кардіометаболічного ризику) на сьогодні, окрім генетичних факторів та малорухомого способу життя, також відносять високовуглеводну, високожирову дієту (ВЖД) та гормональний дисбаланс, зокрема, дефіцит естрогенів за умов менопаузи [Innes K. E. et al., 2008], наслідком чого є

введення додаткового терміну – «постменопаузальний метаболічний синдром» [Ziaei S., Mohseni H., 2013; Drouin-Chartier J. P. et al., 2015].

В останні роки було показано, що оксидативний стрес виступає патогенетичним механізмом, який поєднує ІР із дисфункцією панкреатичних  $\beta$ -клітин та ендотелію, що обґрунтовує доцільність використання антиоксидантів з метою профілактики та лікування ЦД і його мікро- та макросудинних ускладнень [Yanai H. et al., 2008; Wright E. et al., 2006].

У зв'язку з цим привертають увагу дані стосовно фармакологічних властивостей природної амінокислоти таурину, яка завдяки своїй унікальній хімічній структурі, залучена до таких фундаментальних клітинних процесів, як осмотична регуляція, іонний гомеостаз, посттранскрипційна регуляція активності ферментів і модуляція внутрішньоклітинного сигналіngu. Встановлено, що таурин бере участь в широкому спектрі біологічних функцій, включаючи кон'югацію жовчних кислот, стабілізацію фоторецепторних клітин сітківки, проявляє антиоксидантні, протизапальні властивості, антиаритмічну, іотропну та хронотропну дії, є нейромодулятором центральної нервової системи [Brosnan J. T., Brosnan M. E., 2006; Hoffmann E. K. et al., 2006; Marcinkiewicz J., Kontny E. 2014].

В останні роки також було виявлено наявність антиоксидантних, антигіперглікемічних, гіполіпідемічних та протизапальних властивостей у таких рослинних препаратів як екстракти глоду та кропиви собачої, що може бути використано у фармакотерапії метаболічного синдрому та ЦД.

В Україні зареєстровано комбінований таурин-вмісний препарат (КТП), який, окрім таурину, також містить екстракти плодів глоду та кропиви собачої. Препарат проявляє кардіотонічну дію, антиангінальний, антиаритмічний, антиагрегантний та седативний ефекти, успішно застосовується при нейроциркуляторній дистонії, хронічній ішемічній хворобі серця та пострадіаційному синдромі. Оскільки, згідно з літературними даними [Бабушкина А. В., 2010], кожний компонент КТП у різній мірі впливає на основні патогенетичні ланки МС та ЦД, можна очікувати, що їх поєднання призведе до синергізму антидіабетичної дії.

Таким чином, існує теоретичне обґрунтування перспективності застосування комбінованого таурин-вмісного препарату для корекції метаболічних порушень, що спричиняють розвиток метаболічного синдрому, передчасного атеросклерозу та діабетичних судинних ускладнень.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота була виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» і є фрагментом наукової теми лабораторії біохімічних досліджень АМН 03.07 «Визначення особливостей прояву метаболічного синдрому та потенційних засобів для його корекції за умов дефіциту естрогенів (експериментальне дослідження)» (№ держреєстрації 0107 У 000425) (2008 р.) та

госпрозрахункових тем «Доклінічне вивчення впливу таблеток «Кратал» на основні чинники ризику серцево-судинної патології за умов пре- та діабету у щурів» (2008 р.), «Вивчення впливу таблеток «Кратал» на біоенергетичні процеси та оксидантний статус мітохондрій серця у щурів із метаболічним синдромом» (2010 р.).

**Мета і завдання дослідження.** Мета – експериментально обґрунтувати ефективність застосування комбінованого таурин-вмісного препарату для корекції основних складових кардіометаболічного ризику за умов метаболічного синдрому та гальмування розвитку діабетичної нефропатії.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити низку завдань:

1. Оцінити вплив комбінованого таурин-вмісного препарату на вуглеводний та ліпідний обмін, розвиток оксидативного та нітрозивного стресу, стан системи згортання крові у самців щурів із метаболічним синдромом, індукованим високожировою дієтою.

2. Дослідити вплив перорального введення комбінованого таурин-вмісного препарату на метаболічні порушення, індуковані високожировою дієтою у щурів-самиць із синдромом інсулінорезистентності на тлі гіпоестрогенії.

3. Вивчити вплив комбінованого таурин-вмісного препарату на метаболічні прояви синдрому інсулінорезистентності, індукованого високофруктозною дієтою у самців щурів.

4. Дослідити можливі механізми кардіопротекторної дії комбінованого таурин-вмісного препарату за умов метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою, за показниками біоенергетичних процесів та про/антиоксидантного статусу в мітохондріях серця щурів.

5. Дослідити вплив комбінованого таурин-вмісного препарату на функціональний стан серцево-судинної системи у щурів із метаболічним синдромом різного генезу.

6. Оцінити вплив комбінованого таурин-вмісного препарату на розвиток діабетичної нефропатії у щурів із стрептозотоциновим діабетом (за показниками глікемії та глюкозурії, інтенсивністю перекисного окиснення ліпідів у нирках, товщиною базальної гломерулярної мембрани, кліренсом креатиніну, рівнем стабільних метаболітів оксиду нітрогену в сечі та сироватці крові).

**Об'єкт дослідження** – метаболічні прояви синдрому інсулінорезистентності та діабетичної нефропатії та їх фармакологічна корекція.

**Предмет дослідження** – метаболічні та функціональні показники у тварин із синдромом інсулінорезистентності різного генезу, морфо-функціональний стан нирок за умов діабетичної нефропатії, фармакологічні властивості комбінованого таурин-вмісного препарату.

**Методи дослідження.** Біохімічні, фізіологічні, гістологічні, біофізичні, фармакологічні, статистичні.

**Наукова новизна.** У дисертаційній роботі вперше виявлено протективний вплив КТП щодо метаболічних та функціональних проявів синдрому інсулінорезистентності різного генезу (індукованого високовуглеводною, високожировою дієтою або комбінацією дефіциту естрогенів та дієти з високим вмістом жирів) та розвитку діабетичної нефропатії.

Встановлено, що застосування КТП у самців щурів із МС, індукованим ВЖД або високовуглеводною дієтою, гальмує розвиток таких чинників ризику серцево-судинної патології, як ІР, інтолерантність до вуглеводів, абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, протромбічний стан, порушення біоенергетичних процесів у мітохондріях серця та дисфункція серцево-судинної системи.

У роботі вперше доведено, що використання КТП у тварин із МС на тлі гіпоестрогенії призводить до зниження ІР, поліпшення толерантності до вуглеводів, зменшення відносної маси вісцерального жиру та оксидативного стресу, підвищення ендогенної продукції оксиду нітрогену та поліпшення гемореологічних властивостей крові.

Вперше встановлено, що застосування КТП у щурів із стрептозотоциновим діабетом гальмує розвиток ДН, знижуючи базальну гіперглікемію, глюкозурію, нормалізуючи кліренс креатиніна та швидкість клубочкової фільтрації, ослаблюючи нітрозивний та оксидативний стрес, зменшуючи виразність мікроальбумінурії та морфоструктурних змін у нирках.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена патентами-аналогами на винахід (1 патент України, 1 – Російської Федерації).

**Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій.** Положення та висновки ґрунтуються на достатній кількості спостережень (роботу виконано на 90 щурах) з використанням сучасних методів досліджень. Статистичний аналіз даних проведено за допомогою параметричних методів. Результати дослідження проаналізовано й обговорено з урахуванням даних літератури. Положення та висновки дисертації базуються на результатах проведеного дослідження.

**Наукове значення роботи.** Одержані дані розкривають особливості біологічної активності та механізму дії КТП за умов метаболічного синдрому різного генезу (індукованого високовуглеводною, високожировою дієтою або комбінацією дефіциту естрогенів та дієти з високим вмістом жирів) та діабетичної нефропатії. Проведений комплекс досліджень надає підстави для розширення спектра фармакологічного застосування КТП, що може бути використано у фармакотерапії метаболічного синдрому та цукрового діабету.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати стали підґрунтям для проведення клінічних досліджень, в результаті яких були внесені зміни до інструкції з медичного застосування препарату «Кратал», що розширюють показання для його клінічного використання у складі комбінованої терапії за умов цукрового діабету 2-го типу (Наказ МОЗ України № 193 від 18.03.2014).

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук, узагальнення даних літератури за проблемою, відтворення експериментальних моделей МС різного генезу і ЦД, проведення біохімічних, біофізичних та фармакологічних досліджень, статистичний аналіз та обговорення одержаних даних, сформульовано основні положення та висновки роботи, підготовлено наукові праці до друку. Дизайн дисертаційного дослідження розроблено під керівництвом проф., д.б.н. Н. І. Горбенко. Електрокардіографічні дослідження проведено за участю с.н.с., к.б.н. О. В. Іванової, гістологічні – к.б.н. О. П. Лукашової.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на III міжнародній конференції молодих науковців „Біологія: від молекули до біосфери” (Харків, 2008), науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Проблемні питання ендокринології у віковому аспекті» (Харків, 2009), «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (Дев’яті Данилевські читання) (Харків, 2010), V міжнародній конференції молодих науковців „Біологія: від молекули до біосфери” (Харків, 2010), «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (Десяті Данилевські читання) (Харків, 2011), «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (Одинадцяті Данилевські читання) (Харків, 2012), II конгресі асоціації ендокринологів України (Київ, 2012), міжнародному медичному конгресі (Київ, 2012), VI національному конгресі патофізіологів України (Місхор, 2012); 5-му щорічному з’їзді з питань діабету та кардіоваскулярних захворювань (EASD study group) (Париж, 2012), «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (Дванадцяті Данилевські читання) (Харків, 2013), 8-й науково-практичній конференції «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека» (Смоленск, 2014).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукову працю, з яких 7 статей у наукових фахових виданнях, що затверджені Міністерством освіти і науки України (6 – у співавторстві, 1 з яких опубліковано в журналі, що індексується в міжнародних наукометричних базах, та 1 одноосібна), 2 патенти-аналоги (1 патент України, 1 Російської Федерації), 12 матеріалів тез з’їздів та конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційну роботу викладено на 161 сторінці друкованого тексту і включає: вступ, огляд літератури, розділ матеріалів та методів дослідження, 4 розділи власних експериментальних

досліджень, аналіз та обговорення отриманих результатів, висновки, переліку використаних джерел, що містить 261 посилання та займає 27 сторінок. Роботу проілюстровано 35 таблицями та 5 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** На проведення досліджень отримано дозвіл комісії з питань біоетики. Дослідження проводилися відповідно до Національних загальних етичних принципів експериментів на тваринах, вимог GLP, директиви Ради ЄС 86/609 від 24 листопада 1986 р. про зближення законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. «Про заходи щодо подальшого вдосконалення організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин». Знеживлення тварин, оваріектомію та інші процедури, що викликають біль, проводили під наркозом.

В роботі було використано 24 статевозрілі самиці та 66 самців щурів лінії Wistar із розплідника віварію ДУ „Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України”. Тварин утримували в стандартних умовах: природне освітлення та харчовий режим, рекомендований для даного виду тварин. В проведених дослідженнях в якості КТП використовували таблетки «Кратал» виробництва ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод” (Україна). Серія № 040208, склад: 867 мг таурину; 43 мг екстракту плодів глоду; 87 мг екстракту кропиви собачої; допоміжні речовини: крохмаль картопляний; магнію стеарат; аеросил. В якості розчинника використовували дистильовану воду.

Дослідження ефективності застосування КТП для корекції основних складових кардіометаболічного ризику за умов МС та гальмування розвитку ДН проводили на експериментальних моделях, які за патогенетичними ознаками максимально наближені до відповідної патології у людини.

*Модель метаболічного синдрому, індукованого високожировою дієтою.* Синдром інсулінорезистентності індукували восьми-тижневим утриманням самців-щурів на ВЖД, у якій білки, вуглеводи, жири склали 4,9; 26,4; 68,7 % відповідно від загальних калорій [Song S. et al., 2001]. КТП застосовували внутрішньошлунково за допомогою зонду у вигляді водної суспензії в дозах 100 та 300 мг таурину на кг маси тіла, протягом восьми тижнів, починаючи з першого дня експерименту.

*Модель метаболічного синдрому, індукованого високожировою дієтою, за умов дефіциту естрогенів.* Дефіцит естрогенів відтворювали двосторонньою оваріектомією під легким ефірним наркозом [Mukhina T. V. et al., 2003]. МС в оваріектомованих щурів індукували 16-тижневим утриманням тварин на ВЖД, у якій білки, вуглеводи, жири склали 4,9;



26,4; 68,7 % відповідно від загальних калорій [Song S. et al., 2001]. КТП застосовували внутрішньошлунково в дозах 100 та 300 мг таурину на кг маси тіла через вісім тижнів від початку експерименту протягом восьми тижнів.

*Модель метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою.* МС у самців-щурів викликали хронічним (протягом двох місяців) надходженням фруктози із питною водою в концентрації 200 г/л [Levi B., Werman M., 1998]. Через вісім тижнів від початку експерименту розпочинали внутрішньошлункове введення КТП в дозі 100 мг таурину на кг маси тіла один раз на добу протягом восьми тижнів.

*Модель цукрового діабету, індукованого високою дозою стрептозотоцину.* Діабет викликали одноразовим внутрішньочеревним введенням стрептозотоцину в дозі 60 мг/кг маси тіла самцям щурів [Полторак В. В., Горбенко Н. І., 2001]. Через тиждень після індукції діабету тварин із базальною глікемією більш, ніж 14 ммоль/л включали до експерименту. КТП застосовували внутрішньошлунково в дозах 100 та 300 мг таурину на кг маси тіла з першого дня експерименту протягом восьми тижнів.

Стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТГГ) [Арутюнян А. В., 2000], внутрішньочеревного тесту толерантності до інсуліну (ВЧТГІ), коефіцієнта чутливості до інсуліну (КЧІ) [Lundholm L. et al., 2008], рівнем базальної глікемії, глюкозурії, концентрацією фруктозаміну (ФА) в сироватці крові [Baker J. et al., 1991]. Чутливість до інсуліну визначали за допомогою короткого інсулінового тесту [Akinmokun A., 1992]. Площі під глікемічними кривими (ППК), що відображають глікемічну реакцію при проведенні ВЧТГГ та ВЧТГІ, розраховували за допомогою комп'ютерної програми "Mathlab". Серед інтегральних показників визначали приріст маси тіла, масу нирок та вісцерального жиру (яку розраховували як суму епігонадального, ретроперитоніального та мезентерального жиру).

Рівень неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) в сироватці крові та гомогенатах печінки й серця [Dumcombe, W. C., 1963], концентрацію загального холестерину (ХС) та тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові та гомогенатах органів визначали спектрофотометричними методами [Меньшиков В. В., 1987, Fletcher, M. J., 1969].

Виразність оксидативного стресу оцінювали за концентрацією церулоплазміну [Ореховича В. Н., 1977], дієнових кон'югатів (ДК) [Волчегорский И. А. и др., 1989] та малонового діальдегіду (МДА) [Стальная И. Д., Гаришвили Г. Л., 1977] у сироватці крові і гомогенатах тканин, а також за рівнем гідропероксидів ліпідів в мітохондріях серця [Ohkawa H. et al., 1978]. Стан антиоксидантної системи захисту характеризували за рівнем відновленого глутатіону (ВГ) [Прохорова М. И., 1982], активністю супероксиддисмутази (СОД) [Арутюнян А. В., 2000] в

сироватці крові та гомогенатах органів. Активність цитохром С оксидази визначали спектрофотометричним методом [Straus W., 1956]. Біохімічні показники в органах та в суспензії мітохондрій виражали на мг білка, який оцінювали за методом Лоурі в модифікації Міллера [Miller, G. L., 1959].

Мітохондрії серця щурів отримували методом диференційного центрифугування. Дихання мітохондрій визначали полярографічним методом за допомогою закритого кисневого електроду. За кривими поглинання кисню розраховували швидкість дихання мітохондрій у метаболічних станах 4 та 3 за Чансом та дихальний контроль (ДК) [Чанс Б., 1962].

Рівень стабільних метаболітів оксиду нітрогену ( $\text{NO}_x$ ) визначали в сироватці крові та сечі методом [Орлова Е. А., 2002].

Стан системи згортання крові визначали за ступенем та швидкістю АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів [Берковский А. Л., 2002].

Для вивчення функціонального стану серцево-судинної системи експериментальних тварин використовували метод електрокардіографії.

Гістологічне дослідження проводили за допомогою світлової та електронної мікроскопії. Товщину гломерулярної базальної мембрани визначали за методом [Hirose K. et al., 1982]. Функціональний стан нирок визначали за показниками добового діурезу, вмістом креатиніну [Van Pilsen J. F., Bovis M., 1957] і сечовини [Breinek P., Vouda J., 1970] в сечі та сироватці крові та рівнем мікроальбумінурії, яку визначали за допомогою імуноферментних наборів фірми «Гранум».

Статистичний аналіз отриманих даних. Визначення характеру розподілу кількісної ознаки в виборці здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для множинних порівнянь даних з нормальним розподілом проводили параметричний однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA та застосовували метод Ст'юдента-Н'юмена-Кейлса. Результати представлені у вигляді середньої арифметичної ( $\bar{x}$ ) та похибки середньої ( $S_{\bar{x}}$ ). Розходження вважали статистично значущим при  $p < 0,05$  [Гланс С., 1998].

**Результати досліджень та їх обговорення.** *Вплив комбінованого таурин-вмісного препарату на основні чинники кардіометаболічного ризику у самців-щурів із метаболічним синдромом, індукованим високожировою дієтою.*

Відомо, що дієта з високим вмістом калорій спричиняє ожиріння, яке, в свою чергу, індукує погіршення чутливості до інсуліну [Williams L. M. et al., 2014]. В результаті проведеного дослідження встановлено, що застосування КТП поліпшує чутливість до інсуліну на 60 % та вірогідно зменшує ППК при проведенні ВЧТТГ на 30 % (табл. 1), що свідчить про гальмування розвитку ІР та інтолерантності до вуглеводів. Припускають, що вплив таурину на глюкозний гомеостаз реалізується, головним чином, двома шляхами: завдяки стимуляції секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози та посиленню інсулінового сигналіну на пострецепторному рівні [Puerta C. et al., 2010].

Таблиця 1

**Вплив комбінованого таурин-вмісного препарату на глюкозний гомеостаз та ліпідний профіль у самців щурів, яких утримували на високожировій дієті, ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ),  $n = 24$**

Показник	Інтактний контроль	ВЖД + розчинник	ВЖД + КТП (100 мг/кг)	ВЖД + КТП (300 мг/кг)
ППК, ммоль/л·хв	852,4±48,2	1365,1±89,4 <sup>a</sup>	994,6±36,8 <sup>b</sup>	893,0±15,9 <sup>b</sup>
КЧІ, %	39,4±3,6	14,0±1,84 <sup>a</sup>	36,5±1,7 <sup>b</sup>	35,1±2,7 <sup>b</sup>
Приріст маси тіла, %	42,01±2,71	69,12±4,10 <sup>a</sup>	41,83±5,51 <sup>b</sup>	46,82±5,33 <sup>b</sup>
Відносна маса вісцерального жиру, %	2,33±0,24	6,28±0,78 <sup>a</sup>	4,48±0,43 <sup>a, b</sup>	3,84±0,18 <sup>a, b</sup>
ТГ у сироватці крові, ммоль/л	0,77±0,04	1,54±0,20 <sup>a</sup>	0,89±0,07 <sup>b</sup>	0,91±0,02 <sup>b</sup>
ХС у сироватці крові, ммоль/л	2,35±0,20	2,01±0,16	1,61±0,12 <sup>a</sup>	1,57±0,13 <sup>a</sup>
ТГ у печінці, нмоль/мг білка	34,68±4,27	102,88±17,65 <sup>a</sup>	94,33±14,74 <sup>a</sup>	44,21±8,13 <sup>b, c</sup>
НЕЖК у печінці, нмоль/мг білка	89,87±3,01	128,61±8,02 <sup>a</sup>	83,20±8,00 <sup>b</sup>	93,14±10,72 <sup>b</sup>
ТГ у серці, нмоль/мг білка	16,46±0,64	30,48±2,16 <sup>a</sup>	25,84±3,60 <sup>a</sup>	14,94±0,75 <sup>b, c</sup>
НЕЖК у серці, нмоль/мг білка	51,74±2,51	90,01±3,67 <sup>a</sup>	59,93±7,27 <sup>b</sup>	63,55±7,79 <sup>b</sup>

Примітки:

- 1) а – статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками для групи «інтактний контроль», ( $p < 0,05$ );
- 2) b – статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками для групи «ВЖД + розчинник», ( $p < 0,05$ );
- 3) с – статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками для групи «ВЖД + КТП (100 мг/кг)», ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що КТП в обох дозах запобігає приросту маси тіла, індукованого ВЖД, та вірогідно знижує відносну масу вісцерального жиру у щурів (див. табл. 1). При визначенні ліпідного профілю в сироватці крові виявлено, що застосування КТП в обох дозах сприяє нормалізації концентрації ТГ в групі тварин із МС (див. табл. 1). Гіполіпідемічний ефект КТП також проявлявся у вірогідному зниженні рівня загального ХС у сироватці крові щурів у порівнянні з інтактним контролем (див. табл. 1). Виявлені фармакологічні властивості КТП можуть бути обумовлені

здатністю таурину стимулювати активність холестерол-7- $\alpha$ -монооксигенази – ключового ферменту синтезу жовчних кислот. В свою чергу, жовчні кислоти, приєднуючись до таурину, утворюють жовчно-сольові кон'югати, що сприяє підвищенню розчинності та екскреції холестерину [Franconi F., 2006]. Літературні джерела свідчать і про гіполіпідемічний ефект плодів глоду, що проявляється в зниженні співвідношення ЛПНЩ-ХС/ХС загального, тригліцеридів та окиснених ЛПНЩ, підвищенні екскреції жовчних кислот та активності холестерол-7- $\alpha$ -гідроксилази [Wang J. et al., 2013].

Встановлено, що використання КТП в обох дозах призводить до вірогідного зниження вмісту НЕЖК на 35 % в печінці та на 30 % в серці тварин. Окрім того, введення КТП в максимальній дозі сприяло нормалізації рівня ТГ в вищезазначених органах, що може бути одним із механізмів реалізації його кардіопротекторного ефекту за умов МС (див. табл. 1).

На сьогодні одним з патофізіологічних механізмів розвитку МС вважають оксидативний стрес [Tangvarasittichai S., 2015]. В результаті визначення про/антиоксидантного статусу експериментальних тварин встановлено, що застосування КТП в вищезазначених дозах вірогідно знижує концентрацію первинних продуктів ПОЛ – ДК майже в 3 рази у сироватці крові, так і на 35 % вміст кінцевих продуктів – МДА в печінці щурів із МС, що підтверджує виразні антиоксидантні властивості препарату (табл. 2).

Таблиця 2

**Вплив комбінованого таурин-вмісного препарату на показники оксидантного статусу у самців щурів, яких утримували на високожировій дієті, ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ),  $n = 24$**

Показник	Інтактний контроль	ВЖД + розчинник	ВЖД + КТП (100 мг/кг)	ВЖД + КТП (300 мг/кг)
ДК в сироватці крові, мкмоль/л	1,66 $\pm$ 0,22	7,98 $\pm$ 0,44 <sup>a</sup>	2,81 $\pm$ 0,40 <sup>b</sup>	2,54 $\pm$ 0,42 <sup>b</sup>
Церулоплазмін в сироватці, мг/мл	0,41 $\pm$ 0,03	0,29 $\pm$ 0,02 <sup>a</sup>	0,38 $\pm$ 0,01 <sup>b</sup>	0,38 $\pm$ 0,04 <sup>b</sup>
МДА в печінці, нмоль/мг білка	0,60 $\pm$ 0,08	1,01 $\pm$ 0,04 <sup>a</sup>	0,67 $\pm$ 0,06 <sup>b</sup>	0,66 $\pm$ 0,03 <sup>b</sup>
СОД в печінці, у.о./мг білка	10,82 $\pm$ 1,07	48,51 $\pm$ 8,19 <sup>a</sup>	38,42 $\pm$ 4,63 <sup>a</sup>	15,59 $\pm$ 2,56 <sup>b, c</sup>
ДК в серці, нмоль/мг білка	0,38 $\pm$ 0,09	1,12 $\pm$ 0,11 <sup>a</sup>	0,44 $\pm$ 0,08 <sup>b</sup>	0,39 $\pm$ 0,06 <sup>b</sup>
СОД в серці, у.о./мг білка	26,71 $\pm$ 4,90	42,91 $\pm$ 7,12 <sup>a</sup>	22,00 $\pm$ 1,56 <sup>b</sup>	21,25 $\pm$ 3,00 <sup>b</sup>
ВГ в серці, нмоль/мг білка	59,01 $\pm$ 2,98	40,12 $\pm$ 2,84 <sup>a</sup>	44,55 $\pm$ 3,34 <sup>a</sup>	65,88 $\pm$ 7,86 <sup>b, c</sup>

Примітки аналогічні табл. 1.

Одним із можливих механізмів реалізації антиоксидантної дії КТП може бути його стимулюючий вплив на концентрацію церулоплазміну в сироватці крові, яка вірогідно підвищувалася на 31 %, порівняно з контрольними тваринами із МС. Слід зазначити, що лише при використанні КТП в дозі 300 мг/кг маси тіла відмічали нормалізацію активності антиоксидантного ферменту – СОД в печінці, можливо, внаслідок відсутності основного чинника для його стимуляції – підвищеної продукції супероксидного радикалу (див. табл. 2).

Антиоксидантна дія КТП проявлялася як в зниженні рівня продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів, так і в активації антирадикальної системи захисту в серці. Зокрема, при використанні КТП в обох дозах спостерігали вірогідне зниження рівня ДК в серці на 60 % та нормалізацію активності СОД, у той час як при підвищенні дози препарату до 300 мг/кг відмічали зростання вмісту ВГ на 64 % в гомогенатах серця щурів із МС в порівнянні з інтактним контролем (див. табл. 2).

Антиоксидантний ефект КТП може бути пов'язаний із здатністю таурину взаємодіяти з МДА, знижуючи утворення продуктів посиленого глікозилювання і ліпопротеїнів низької щільності. Окрім того, пригнічення вільнорадикального окиснення може бути наслідком нейтралізації таурином гіпохлорної кислоти та збільшення біодоступності оксиду нітрогену [Горбенко Н. І., 2014]. Також відомо, що застосування екстрактів глоду призводить до зниження нітрозивного, оксидативного стресу, медіаторів запалення [Wang J. et al., 2013].

Визначення концентрації стабільних метаболітів NO в сироватці крові та сечі дослідних тварин виявило вірогідне зростання даного показника при застосуванні КТП (табл. 3), що може свідчити про підвищення продукції NO та поліпшення ендотеліальної функції під впливом даного препарату.

Таблиця 3

**Вплив комбінованого таурин-вмісного препарату на рівень стабільних метаболітів оксиду нітрогену та агрегаційної активності тромбоцитів у самців щурів, яких утримували на високожировій дієті, ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ),  $n = 24$**

Показник	Інтактний контроль	ВЖД + розчинник	ВЖД + КТП (100 мг/кг)	ВЖД + КТП (300 мг/кг)
NO <sub>x</sub> в сироватці, мкмоль/л	31,97±3,51	20,26±1,90 <sup>a</sup>	35,67±1,74 <sup>b</sup>	31,96±1,51 <sup>b</sup>
NO <sub>x</sub> в сечі, мкмоль/л	63,70±4,26	45,87±3,41 <sup>a</sup>	66,01±5,69 <sup>b</sup>	63,04±4,81 <sup>b</sup>
Індекс агрегації, %	29,17±3,16	47,00±2,07 <sup>a</sup>	32,17±3,96 <sup>b</sup>	28,00±3,51 <sup>b</sup>
Швидкість агрегації, ум. од.	59,78±4,72	90,40±7,70 <sup>a</sup>	75,83±7,50 <sup>a</sup>	57,81±4,64 <sup>b,c</sup>

Примітки аналогічні табл. 1.

Слід зазначити, що при визначенні реологічних властивостей крові доза КТП 100 мг на кг була ефективною лише в зменшенні індексу агрегації (на 31 %), в той час як застосування препарату в дозі 300 мг на кг маси тіла призводило до вірогідного зниження як індексу, так і швидкості АДФ-стимульованої агрегації тромбоцитів у щурів із МС (див. табл. 3), що свідчить про відновлення балансу гемостазу і співпадає з літературними даними щодо зменшення агрегації тромбоцитів під впливом таурину [Torres C. L. et al., 2006] та за умов застосування екстракту глоду [Wang J. et al., 2013].

Таким чином, в результаті проведених досліджень було встановлено, що застосування КТП в дозах 100 та 300 мг/кг маси тіла у самців щурів гальмує такі прояви метаболічного синдрому, як інсулінорезистентність, інтолерантність до вуглеводів, абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемію, оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію та протромбічний стан.

*Дослідження впливу комбінованого таурин-вмісного препарату на прояви метаболічного синдрому, індукованого високожировою дієтою, у самиць щурів на тлі дефіциту естрогенів.* Відомо, що у жінок в період постменопаузи підвищується ризик розвитку метаболічного синдрому та ССЗ [Nakhjavani M., et al., 2014]. В результаті проведених досліджень встановлено, що терапевтичне пероральне застосування КТП у дозі як 100 мг/кг, так і 300 мг/кг, призводить до нормалізації чутливості до інсуліну та толерантності до вуглеводів, вірогідного зниження маси тіла на 34 % та вісцерального жиру на 30 % (табл. 4).

Встановлено, що КТП як в дозі 100, так і 300 мг на кг маси тіла, попереджує розвиток оксидативного стресу, вірогідно знижуючи рівень ДК в сироватці крові та в гомогенаті серця щурів із МС в два рази у порівнянні з тваринами, що отримували розчинник (див. табл. 4).

Відомо, що негативний вплив активних радикалів кисню урівноважується оксидом нітрогену, який діє атеропротективно [Tsutsui M. et al., 2015]. В результаті проведених досліджень виявлено, що застосування КТП в обох дозах за умов поєднання гіпоестрогенії з ВЖД призводить до вірогідного збільшення концентрації стабільних метаболітів NO в сироватці крові та сечі щурів на 70 % та на 50 % відповідно (див. табл. 4).

Літературні дані підтверджують негативні наслідки зниження продукції NO, що проявляються в ураженні ендотелію шляхом підвищення агрегації тромбоцитів, посиленні адгезії моноцитів та стимуляції проліферації клітин гладеньких м'язів судин [Ladeia A. M. et al., 2014; Кульчицький О. К. та ін., 2013]. Показано, що лише використання КТП у дозі 300 мг/кг нормалізує швидкість та вірогідно знижує ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (див. табл. 4). Отримані дані узгоджуються з результатами

досліджень на щурах Sprague Dawley, в яких було виявлено зниження агрегації тромбоцитів під впливом таурину [Park I. S. et. al., 2007].

Таблиця 4

**Вплив комбінованого таурин-вмісного препарату на основні компоненти метаболічного синдрому в оварієктомованих щурів, ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ),  $n = 24$**

Показник	Інтактний контроль	ВЖД + оварієктомія + розчинник	ВЖД + оварієктомія + КТП (100 мг/кг)	ВЖД + оварієктомія + КТП (300 мг/кг)
ППК, ммоль/л·хв	975,4±41,4	1837,9±145,6 <sup>a</sup>	1126,2±64,6 <sup>b</sup>	1057,2±104,1 <sup>b</sup>
КЧІ, %	33,1±2,9	17,3±4,8 <sup>a</sup>	30,1±3,5 <sup>b</sup>	29,2±3,0 <sup>b</sup>
Приріст маси тіла, %	13,6±2,0	39,8±3,4 <sup>a</sup>	24,7±2,3 <sup>a, b</sup>	26,9±2,4 <sup>a, b</sup>
Відносна маса вісцерального жиру, %	2,49±0,44	8,00±0,60 <sup>a, b</sup>	5,67±0,47 <sup>a, b</sup>	5,56±0,48 <sup>a, b</sup>
ДК в сироватці крові, мкмоль/л	2,40±0,33	6,28±0,41 <sup>a</sup>	2,32±0,35 <sup>b</sup>	2,90±0,29 <sup>b</sup>
ДК в серці, нмоль/мг білка	0,26±0,06	0,54±0,07 <sup>a</sup>	0,30±0,04 <sup>b</sup>	0,28±0,03 <sup>b</sup>
NO <sub>x</sub> в сечі, нмоль/мл	61,64±12,58	35,62±3,80 <sup>a</sup>	58,90±4,94 <sup>b</sup>	64,93±4,58 <sup>b</sup>
NO <sub>x</sub> в сироватці крові, нмоль/мл	33,56±4,58	21,23±3,99 <sup>a</sup>	32,05±3,48 <sup>b</sup>	30,14±2,03 <sup>b</sup>
Ступінь агрегації, %	18,1±2,7	43,2±6,1 <sup>a</sup>	49,6±5,8 <sup>a</sup>	32,2±3,4 <sup>a, b, c</sup>
Швидкість агрегації, у.о.	100,8±9,9	289,2±31,3 <sup>a</sup>	286,1±16,8 <sup>a</sup>	120,1±23,2 <sup>b, c</sup>

Примітки:

- 1) а – статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками для групи «інтактний контроль», ( $p < 0,05$ );
- 2) b – статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками для групи «ВЖД + оварієктомія + розчинник», ( $p < 0,05$ );
- 3) с – статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками для групи «ВЖД + оварієктомія + КТП (100 мг/кг)», ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, в результаті проведених досліджень було встановлено, що пероральне застосування КТП у тварин із метаболічним синдромом на тлі гіпоестрогенії в обох дозах призводить до зниження інсулінорезистентності та приросту маси тіла, поліпшення толерантності до вуглеводів, зменшення відносної маси вісцерального жиру та оксидативного стресу, підвищення

ендогенної продукції оксиду нітрогену та поліпшення гемореологічних властивостей крові (в дозі 300 мг/кг маси тіла).

*Визначення кардіопротекторної дії таурин-вмісного препарату у самців щурів із метаболічним синдромом, індукованим високофруктозною дієтою.*

Відомо, що вживання дієти з надмірним вмістом фруктози спричиняє порушення метаболізму вуглеводів, розвиток ІР, підвищення маси тіла, ожиріння, дисліпідемію та артеріальну гіпертензію [Higa T. S. et al., 2014; DiNicolantonio J. J., Lucan S. C., 2014].

В результаті дослідження встановлено, що застосування КТП гальмує розвиток ІР та інтолерантності до вуглеводів, про що свідчило зменшення ППК під час проведення ВЧТТГ (від  $1043,7 \pm 82,5$  до  $695,5 \pm 18,2$  ммоль/л·хв) та ВЧТТІ (від  $547,1 \pm 18,8$  до  $426,7 \pm 38,7$  ммоль/л·хв) і зниження рівня фруктозаміну в сироватці крові (від  $2,34 \pm 0,09$  до  $1,66 \pm 0,09$  ммоль/л) ( $p < 0,05$ ). Зазначена дія препарату може бути пов'язана як із покращенням глюкозного гомеостазу, так і з його здатністю безпосередньо гальмувати процеси неферментативного приєднання глюкози до білків [Huang J. S. et al., 2008].

Показано, що за умов хронічного надходження надлишку енергії у вигляді фруктози, використання КТП гальмує основні прояви МС, зокрема, за рахунок зменшення відносної маси вісцерального жиру від  $3,95 \pm 0,31$  до  $2,37 \pm 0,27$  % та концентрації ХС від  $1,93 \pm 0,07$  до  $1,40 \pm 0,04$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), а також нормалізації концентрації ТГ у сироватці крові щурів.

Відомо, що ІР та вісцеральне ожиріння асоційовані зі змінами в метаболізмі мітохондрій, що призводить до подальшого посилення ІР, підвищення утворення активних радикалів, взаємодія яких із синтазою NO зменшує біодоступність оксиду нітрогену. Таким чином, застосування антиоксидантів та відновлення мітохондріальної функції опосередковано сприяє нормалізації активності NO-синтази [Litvinova L. et al., 2015]. Визначення концентрації  $\text{NO}_x$  у сироватці крові щурів виявило підвищення даного показника від  $25,37 \pm 0,94$  до  $31,37 \pm 1,94$  мкмоль/л при застосуванні КТП ( $p < 0,05$ ).

Існують відомості, що внаслідок надмірного надходження енергетичних субстратів на тлі низької фізичної активності розвивається мітохондріальна дисфункція [Hu F., Liu F., 2011]. В результаті проведеного дослідження встановлено, що у тварин, які отримували КТП, вірогідно підвищується дихальний контроль (коефіцієнт  $V_3/V_4$ ) за рахунок нормалізації швидкості АДФ-стимульованого дихання мітохондрій серця у метаболічному стані 3 в присутності малату та глутамату (табл. 5). Отримані результати можуть свідчити про поліпшення процесів окисного фосфорилування на рівні комплексу I електрон-транспортного ланцюга під впливом даного препарату і добре узгоджуються з гіпотезою щодо ролі таурину в збереженні буферної ємності мітохондріального матриксу [Hansen S. H. et al., 2010].



Таблиця 5

**Вплив комбінованого таурин-вмісного препарату на швидкість дихання (V) у присутності малату та глютамату та оксидантний статус ізольованих мітохондрій серця щурів із метаболічним синдромом, індукованим високофруктозною дієтою, ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ),  $n = 18$**

Показник	Інтактний контроль	ВФД + розчинник	ВФД + КТП
V <sub>4</sub> , натом кисню/хв/мг білка	14,24±1,20	14,44±1,18	14,51±1,26
V <sub>3</sub> , натом кисню/хв/мг білка	82,60±7,48	66,21±5,00 <sup>a</sup>	76,04±3,97 <sup>b</sup>
Дихальний контроль (V <sub>3</sub> /V <sub>4</sub> )	5,83±0,35	4,63±0,25 <sup>a</sup>	5,38±0,32 <sup>b</sup>
Гідропероксиди ліпідів, нмоль/мг білка	0,43±0,07	0,88±0,07 <sup>a</sup>	0,65±0,06 <sup>a, b</sup>
ВГ, нмоль/мг білка	3,84±0,28	2,10±0,27 <sup>a</sup>	3,67±0,29 <sup>b</sup>

Примітки:

- 1) а – статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками для групи «інтактний контроль», ( $p < 0,05$ );
- 2) б – статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками для групи «ВФД + розчинник», ( $p < 0,05$ ).

При визначенні показників оксидативного статусу показано пригнічення процесів ПОЛ у мітохондріях серця щурів із МС під впливом КТП, що підтверджується вірогідним зниженням рівня гідропероксидів ліпідів на 26 % та підвищенням вмісту ВГ на 75 % (див. табл. 5). Одним із можливих механізмів його антиоксидантної дії може бути пригнічення продукції активних форм кисню (АФК) або зв'язування іонів заліза в якості хелатора. Не зважаючи на те, що таурин не є прямим скевенджером АФК, існують дані щодо утворення комплексів між його сульфоною групою та вільними іонами металів – Fe<sup>2+</sup>, Cu<sup>+</sup> або окислювальними металопротеїнами [Nandhini A. T. A. et al., 2005].

Експериментальні та клінічні дослідження свідчать про кардіо- та вазопротекторний ефект таурину, що може реалізовуватися за рахунок зниження концентрації вільного Ca<sup>2+</sup> у цитозолі; попередження оксидативного руйнування мембран кардіоміоцитів; стабілізації клітинних мембран; запобігання апоптозу кардіоміоцитів, інгібування протеїн кінази С та мітоген-активованої протеїнкінази і блокування розвитку гіпертрофії міокарда, стимульованої ангіотензином II; підвищення вмісту аденілових нуклеотидів, нікотинамідних кофакторів, поліпшення ліпідного профілю та осморегуляції [Venturini A. et al., 2009; Xu Y. J. et al., 2008].

Виявлено, що введення КТП тваринам, які отримували ВФД, призводить до нормалізації ЧСС за рахунок пролонгації інтервалу R-R' (табл. 6), що свідчить про на відновлення нормального серцевого ритму та попередження розвитку синусової тахікардії під впливом препарату.

Таблиця 6

**Вплив комбінованого таурин-вмісного препарату на електрокардіографічні показники у щурів із метаболічним синдромом, індукованим високофруктозною дієтою, ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ),  $n = 18$**

Показник	Інтактний контроль	ВФД + розчинник	ВФД + КТП
ЧСС, уд./хв	470,9±4,8	505,4±6,6 <sup>a</sup>	450,2±11,2 <sup>b</sup>
R-R', сек	0,127±0,001	0,119±0,001 <sup>a</sup>	0,134±0,003 <sup>b</sup>
Q-T, с	0,074±0,004	0,064±0,003 <sup>a</sup>	0,075±0,005 <sup>b</sup>
QTс, с	0,203±0,010	0,177±0,008 <sup>a</sup>	0,206±0,013 <sup>b</sup>
T-P, с	0,028±0,002	0,018±0,002 <sup>a</sup>	0,024±0,001 <sup>b</sup>
QT/TP	2,81±0,29	3,83±0,33 <sup>a</sup>	3,28±0,20 <sup>b</sup>
P-Q, с	0,037±0,001	0,044±0,001 <sup>a</sup>	0,037±0,003 <sup>b</sup>
Амплітуда Т, мВ (III)	0,124±0,008	0,148±0,009 <sup>a</sup>	0,118±0,007 <sup>b</sup>
Амплітуда Р, мВ (II)	0,047±0,00	0,064±0,004 <sup>a</sup>	0,041±0,002 <sup>b</sup>
Амплітуда Р, мВ (III)	0,033±0,002	0,041±0,004 <sup>a</sup>	0,034±0,004 <sup>b</sup>

Примітки аналогічні табл. 5

Показано, що використання КТП нормалізує тривалість інтервалів Q-T та QTс, вірогідно подовжує інтервал T-P та знижує співвідношення QT/TP, що вказує на відновлення систолічної та діастолічної активності міокарда. Окрім того, введення КТП запобігає скороченню інтервалу P-Q, зростанню амплітуди зубця Р у другому та третьому відведенні, зниженню амплітуди зубця Т (див. табл. 6), а також появи двох - або трьох-фазних зубців Т, що свідчить про позитивний вплив препарату на процеси деполяризації передсердь, нормалізацію атріовентрикулярної провідності та гальмування розвитку ішемічних процесів в міокарді експериментальних щурів за умов хронічного навантаження фруктозою.

Таким чином, в результаті проведених досліджень було встановлено, що застосування КТП за умов метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою, сприяє поліпшенню толерантності до вуглеводів та чутливості до інсуліну, зниженню абдомінального ожиріння, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії та нормалізації продукції оксиду нітрогену; відновлює біоенергетичні процеси в серцевому м'язі, посилюючи респіраторний контроль та запобігаючи гіперпродукції активних форм кисню у мітохондріях кардіоміоцитів; відновлює нормальний серцевий ритм та атріовентрикулярну провідність, поліпшує систолічну і діастолічну активність серця, гальмує розвиток синусової тахікардії й ішемічних процесів у міокарді.

Оцінка протективного впливу таурин-вмісного препарату на розвиток діабетичної нефропатії у самців щурів із стрептозотоциновим діабетом.

Відомо, що ретельний глікемічний контроль дозволяє знизити ризик розвитку діабетичних мікросудинних ускладнень, зокрема ДН [Palsson R., Patel U. D., 2014]. В результаті проведеного експерименту було встановлено, що застосування КТП у дозах 100 та 300 мг/кг маси тіла призводить до вірогідного зниження базальної гіперглікемії у діабетичних тварин відповідно на 30 % та 50 % (табл. 7).

Таблиця 7

**Вплив комбінованого таурин-вмісного препарату на показники глюкозного гомеостазу та функціональний стан нирок у самців щурів зі стрептозотоциновим діабетом, ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ ),  $n = 24$**

Показник	Інтактний контроль	Діабет + розчинник	Діабет + КТП (100 мг/кг)	Діабет + КТП (300 мг/кг)
Базальна глікемія, ммоль/л	4,77±0,13	15,72±0,53 <sup>a</sup>	11,28±0,90 <sup>a, b</sup>	8,49±1,84 <sup>a, b</sup>
ФА, ммоль/л	1,83±0,12	3,19±0,31 <sup>a</sup>	3,23±0,22 <sup>a</sup>	2,48±0,13 <sup>a, b, c</sup>
Добовий діурез, мл	4,73±0,50	19,02±0,96 <sup>a</sup>	16,10±0,76 <sup>a, b</sup>	13,22±0,80 <sup>a, b</sup>
Глюкоза в сечі, ммоль/л	-	134,52±20,17	83,11±13,08 <sup>b</sup>	72,06±22,34 <sup>b</sup>
Креатинін в сечі, ммоль/л	17,38±1,52	3,45±0,20 <sup>a</sup>	5,88±0,61 <sup>a, b</sup>	6,43±0,53 <sup>a, b</sup>
Креатинін в сироватці крові, мкмоль/л	55,31±3,16	125,38±4,26 <sup>a</sup>	68,83±10,37 <sup>b</sup>	51,63±6,32 <sup>b</sup>
Кліренс креатиніну, мл/хв	1,02±0,10	0,36±0,04 <sup>a</sup>	1,06±0,19 <sup>b</sup>	1,27±0,23 <sup>b</sup>
Мікроальбумінурія, мкг/л	0,63±0,13	2,16±0,34 <sup>a</sup>	0,78±0,21 <sup>b</sup>	0,80±0,11 <sup>b</sup>

Примітки:

- 1) а – статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками для групи «інтактний контроль», ( $p < 0,05$ );
- 2) б – статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками для групи «Діабет + розчинник», ( $p < 0,05$ );
- 3) с – статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками для групи «Діабет + КТП (100 мг/кг)», ( $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що лише підвищення дози препарату до 300 мг на кг маси тіла сприяло зниженню концентрації ФА на 23 % (див. табл. 7). Оскільки концентрація фруктозаміну є індикатором не тільки глікемічного контролю за останній місяць, але й інтенсивності початкових реакцій

неферментативного гликозилювання, виявлене зниження даного показника може бути наслідком як антигіперглікемічних властивостей КТП, так і його здатності безпосередньо гальмувати процеси приєднання глюкози до білків.

Відомо, що за умов абсолютної інсулінової недостатності некомпенсована гіперглікемія призводить до поліурії та глюкозурії. В результаті проведеного дослідження встановлено, що використання КТП в дозах 100 та 300 мг на кг маси тіла сприяє вірогідному зниженню як добового діурезу, так і концентрації глюкози в сечі (див. табл. 7).

Окрім того, застосування КТП в обох дозах запобігало розвитку функціональної неповноцінності нирок, про що свідчила нормалізація кліренсу креатиніну та швидкості клубочкової фільтрації у діабетичних тварин (див. табл. 7). Отримані результати узгоджуються з даними інших досліджень, в яких таурин пригнічував розвиток протеїнурії та розростання мезангіального матриксу [Niho S. et al., 2008].

Антиоксидантна дія КТП проявлялася як у зниженні рівня продуктів ПОЛ (МДА та ДК), так і у підвищенні рівня ВГ у нирках діабетичних щурів. Слід зазначити, що ефект КТП в дозі 300 мг/кг був більш виразним, ніж у дозі 100 мг/кг (табл. 8).

Таблиця 8

**Вплив комбінованого таурин-вмісного препарату  
на показники оксидативного стресу у самців щурів  
зі стрептозотоциновим діабетом, ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ),  $n = 24$**

Показник	Інтактний контроль	Діабет + розчинник	Діабет + КТП (100 мг/кг)	Діабет + КТП (300 мг/кг)
ДК, в нирках нмоль/мг білка	0,16±0,02	0,56±0,04 <sup>a</sup>	0,38±0,06 <sup>a, b</sup>	0,30±0,05 <sup>a, b</sup>
МДА в нирках, нмоль/мг білка	0,57±0,04	1,51±0,12 <sup>a</sup>	0,87±0,07 <sup>b</sup>	0,85±0,14 <sup>b</sup>
ВГ в нирках, нмоль/мг білка	59,83±4,93	32,67±6,86 <sup>a</sup>	90,04±5,63 <sup>a, b</sup>	85,66±6,86 <sup>a, b</sup>

Примітки аналогічні табл. 7

Відомо, що тривала некомпенсована гіперглікемія, яка супроводжується розвитком оксидативного стресу, призводить до зниження біодоступності NO, гальмування ендотеліальної NO-синтази та активації індукцибельної ізоформи NO-синтази [Szabo C., 2009].

В результаті визначення рівня NO<sub>x</sub> встановлено, що введення КТП в дозах 100 та 300 мг на кг маси тіла призводить до нормалізації даного показника в сироватці крові (відповідно 34,25±2,32 та 30,68±2,42 проти 55,47±4,71 мкмоль/л) та сечі діабетичних тварин (72,60±2,41 та 71,92±3,75

проти  $100,68 \pm 7,48$ ), що, ймовірно, обумовлено здатністю препарату пригнічувати розвиток оксидативного стресу за умов гіперглікемії.

Характерною морфологічною ознакою діабетичної нефропатії є збільшення мезангіального матриксу та товщини гломерулярної базальної мембрани, що являється результатом змін у її біохімічному складі [Koh J. H. et al., 2014]. В результаті гістологічних досліджень нирки експериментальних тварин за допомогою електронної мікроскопії було виявлено, що в групах щурів, які отримували КТП в обох дозах, товщина гломерулярної мембрани суттєво нижча ( $0,203 \pm 0,009$  та  $0,201 \pm 0,015$  мкм) у порівнянні з діабетичним контролем ( $0,357 \pm 0,005$  мкм) ( $p < 0,05$ ) і практично не відрізняється від показників у інтактних тварин ( $0,197 \pm 0,009$  мкм).

На основі проведеного експерименту можна зробити висновок, що використання КТП протягом двох місяців гальмує розвиток ДН за рахунок зниження базальної гіперглікемії, глюкозурії, нормалізації кліренсу креатиніну та швидкості клубочкової фільтрації, ослаблення оксидативного та нітрозивного стресу в нирках, зменшення виразності мікроальбумінурії та морфоструктурних змін у нирках діабетичних тварин.

Слід зазначити, що доза 100 мг/кг маси тіла була достатньою для прояву більшості вищезазначених фармакологічних ефектів КТП.

Таким чином, отримані результати обґрунтовують перспективність застосування комбінованого таурин-вмісного препарату для запобігання або ослаблення основних проявів метаболічного синдрому різного генезу та гальмування розвитку діабетичної нефропатії.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, яке полягає в експериментальному обґрунтуванні перспективності застосування комбінованого таурин-вмісного препарату для зниження кардіометаболічного ризику за умов синдрому інсулінорезистентності різного генезу та гальмування розвитку діабетичної нефропатії.

1. Застосування комбінованого таурин-вмісного препарату у самців щурів із метаболічним синдромом, індукованим високожировою дієтою, гальмує такі прояви метаболічного синдрому, як інсулінорезистентність, інтолерантність до вуглеводів, абдомінальне ожиріння, оксидативний стрес та протромбічний стан.

2. Використання комбінованого таурин-вмісного препарату у самиць щурів із метаболічним синдромом на тлі гіпоестрогенії призводить до поліпшення толерантності до вуглеводів та зниження інсулінорезистентності, вісцерального ожиріння, оксидативного стресу, підвищення ендогенної продукції оксиду нітрогену та поліпшення гемореологічних властивостей крові.

3. Введення комбінованого таурин-вмісного препарату щурам із метаболічним синдромом, індукованим високофруктозною дієтою, сприяє поліпшенню толерантності до вуглеводів, чутливості до інсуліну, зниженню абдомінального ожиріння, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, відновленню продукції оксиду нітрогену та пригніченню оксидативного стресу.

4. Комбінований таурин-вмісний препарат відновлює біоенергетичні процеси в мітохондріях кардіоміоцитів, нормалізуючи швидкість АДФ-стимульованого дихання в присутності НАД-залежного субстрату та знижуючи гіперпродукцію АФК у щурів із метаболічним синдромом.

5. Використання комбінованого таурин-вмісного препарату у щурів із метаболічним синдромом призводить до поліпшення функціонального стану серцево-судинної системи за рахунок відновлення нормального серцевого ритму та атріовентрикулярної провідності, позитивного впливу на систолічну і діастолічну активність серця та гальмування розвитку синусової тахікардії та ішемічних проявів у міокарді.

6. Застосування комбінованого таурин-вмісного препарату у щурів із стрептозотоциновим діабетом запобігає розвитку діабетичної нефропатії за рахунок зниження базальної гіперглікемії, глюкозурії, нормалізації кліренсу креатиніну та швидкості клубочкової фільтрації, ослаблення нітрозивного та оксидативного стресу в нирках, гальмування виразності мікроальбумінурії та морфоструктурних змін у нирках.

7. Виявлений протективний ефект комбінованого таурин-вмісного препарату щодо основних чинників кардіометаболічного ризику та діабетичної нефропатії свідчить про можливість розширення спектра його фармакологічного застосування.

### **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Оцінка тромбоцитарного компонента гемостазу у щурів з метаболічним синдромом на тлі дефіциту естрогенів [Текст] / Н. І. Горбенко, С. В. Оксененко, О. В. Іванова, О. Ю. Боріков, А. В. Степанова, К. В. Таран, **Т. С. Звягіна** // Проблеми ендокринної патології. – 2010. – № 3. – С. 64-68.

*(Дисертант брав участь в постановці модельного експерименту, проведенні біохімічних досліджень, здійснював статистичний аналіз одержаних даних)*

2. **Звягіна, Т. С.** Вплив таурин-вмісного препарату на розвиток вісцерального ожиріння в оварієктомованих щурів із синдромом інсулінорезистентності, індукованим високожировою дієтою [Текст] / **Т. С. Звягіна**, Н. І. Горбенко // Проблеми ендокринної патології. – 2011. – № 4. – С. 79-83.

*(Дисертант брав участь в постановці модельного експерименту, проведенні біохімічних досліджень, здійснював статистичний аналіз одержаних даних, оформлював результати досліджень у вигляді статті)*

3. Горбенко, Н. І. Вплив таурин-вмісного препарату «Кратал» на розвиток діабетичної нефропатії у щурів [Текст] / Н. І. Горбенко, **Т. С. Звягіна**, А. С. Шаламай // Фармакол. та лікарськ. токсикол. – 2012. – № 1 (26). – С. 34-39.

*(Дисертант брав участь в постановці модельного експерименту, проведенні біохімічних досліджень, здійснював статистичний аналіз одержаних даних, оформлював результати досліджень у вигляді статті)*

4. **Звягіна, Т. С.** Вплив таурин-вмісного препарату на оксидантний статус оваріектомованих щурів із метаболічним синдромом [Текст] / **Т. С. Звягіна** // Пробл. ендокр. патол. – 2012. – № 3. – С. 86-90.

*(Дисертант брав участь в постановці модельного експерименту, проведенні біохімічних досліджень, здійснював статистичний аналіз одержаних даних, оформлював результати досліджень у вигляді статті)*

5. Вплив таурин-вмісного препарату «Кратал» на розвиток метаболічного синдрому, індукованого високожировою дієтою [Текст] / **Т. С. Звягіна**, Н. І. Горбенко, О. Ю. Боріков, А. С. Шаламай // Проблеми ендокринної патології. – 2013. – № 2. – С. 67-73.

*(Дисертант брав участь в постановці модельного експерименту, проведенні біохімічних досліджень, здійснював статистичний аналіз одержаних даних, оформлював результати досліджень у вигляді статті)*

6. Вплив комплексного препарату «Кратал» на функціональний стан серцево-судинної системи у щурів із метаболічним синдромом [Текст] / О. В. Іванова, **Т. С. Звягіна**, Н. І. Горбенко, А. С. Шаламай // Пробл. ендокр. патол. – 2015. – № 2. – С. 94-100.

*(Дисертант брав участь в постановці модельного експерименту, проведенні фізіологічних досліджень, здійснював статистичний аналіз одержаних даних, оформлював результати досліджень у вигляді статті)*

7. Вплив таурин-вмісного препарату Кратал на оксидантний статус мітохондрій серця щурів із метаболічним синдромом [Текст] / Н. І. Горбенко, **Т. С. Звягіна**, О. Ю. Боріков, А. С. Шаламай // Ендокринологія. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 594-598.

*(Дисертант брав участь в постановці модельного експерименту, проведенні біохімічних, біофізичних досліджень, здійснював статистичний аналіз одержаних даних, оформлював результати досліджень у вигляді статті)*

8. Пат. 101418 UA, МПК А61К 36/734 (2006.01), А61К 36/533 (2006.01), А61К 31/195 (2006.01), А61Р 3/00, А61Р 13/12 (2006.01). Фармацевтична композиція, засіб для профілактики і лікування метаболічного синдрому та діабетичної нефропатії та спосіб його отримання [Текст] / Л. В. Безпалько, І. М. Ржепецька, Є. О. Сова, Н. І. Горбенко, О. В. Іванова, **Т. С. Звягіна**, В. І. Кобилінська, Р. А. Тищенко, О. О. Добровольський, А. С. Шаламай (UA) ; патентовласники

Л. В. Безпалько, А. С. Шаламай (UA). – № a201107973 ; заявл. 24.06.2011 ; опубл. 25.03.2013, Бюл. № 6. – 6 с.

*(Дисертант брав участь в постановці модельного експерименту, проведенні біохімічних, біофізичних, фізіологічних досліджень, здійснював статистичний аналіз одержаних даних)*

9. Пат. RU 2519744 C2, МПК А61К 36/734 (2006.01), А61К 36/533 (2006.01), А61Р 3/10 (2006.01), А61Р 3/06 (2006.01). Фармацевтическая композиция, средство для профилактики и лечения метаболического синдрома и диабетической нефропатии и способ его получения [Текст] / Л. В. Безпалько, И. Н. Ржепецкая, Е. А. Сова, Н. И. Горбенко, О. В. Иванова, **Т. С. Звягина**, В. И. Кобылинская, В. И. Тищенко, А. А. Добровольный, А. С. Шаламай (UA) ; патентообладатели Л. В. Безпалько, А. С. Шаламай (UA). – № 2011125805 ; заявл. 24.06.2011 ; опубл. 20.06.2014, Бюл. № 36. – 6 с.

*(Дисертант брав участь в постановці модельного експерименту, проведенні біохімічних, біофізичних, фізіологічних досліджень, здійснював статистичний аналіз одержаних даних)*

За матеріалами дисертації опубліковано також 12 тез доповідей у збірниках та матеріалах вітчизняних та міжнародних симпозіумів та конференцій.

## АНОТАЦІЯ

**Звягіна Т. С. «Експериментальне обґрунтування ефективності застосування комбінованого таурин-вмісного препарату для профілактики і лікування метаболічного синдрому та діабетичної нефропатії». – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», Київ, 2016.

Дисертацію присвячено експериментальному обґрунтуванню ефективності застосування КТП для корекції основних складових метаболічного синдрому та гальмування розвитку діабетичної нефропатії. Показано, що застосування КТП у щурів з метаболічним синдромом, індукованим ВЖД або ВФД, поліпшує функціональний стан серцево-судинної системи та гальмує такі чинники ризику кардіоаскулярної патології, як інсулінорезистентність, інтолерантність до вуглеводів, абдомінальне ожиріння, оксидативний стрес та протромбічний стан.

Виявлено, що використання КТП у тварин із метаболічним синдромом на тлі гіпоестрогенії призводить до поліпшення толерантності до вуглеводів та зниження інсулінорезистентності, вісцерального ожиріння, та оксидативного стресу, підвищення ендогенної продукції оксиду нітрогену та поліпшення гемореологічних властивостей крові.



Встановлено відновлення біоенергетичних процесів в серцевому м'язі щурів із метаболічним синдромом під впливом КТП за рахунок нормалізації швидкості АДФ-стимульованого дихання мітохондрій серця в присутності НАД-залежного субстрату та зниження гіперпродукції АФК.

Показано, що застосування КТП у щурів із стрептозотоциновим діабетом сприяє зниженню базальної гіперглікемії, глюкозурії, нормалізації кліренсу креатиніну та швидкості клубочкової фільтрації, ослабленню нітрозивного та оксидативного стресу в нирках, гальмуванню виразності мікроальбумінурії та морфоструктурних змін в нирках.

Отримані результати обґрунтовують перспективність застосування комбінованого таурин-вмісного препарату для запобігання або ослаблення основних проявів метаболічного синдрому різного генезу та гальмування розвитку діабетичної нефропатії.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, таурин, високожирова дієта, високофруктозна дієта, діабетична нефропатія.

## АННОТАЦІЯ

**Звягина Т. С. «Экспериментальное обоснование эффективности применения комбинированного таурин-содержащего препарата для профилактики и лечения метаболического синдрома и диабетической нефропатии». – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.14 – эндокринология. – Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2016.

Диссертация посвящена экспериментальному обоснованию эффективности применения комбинированного таурин-содержащего препарата для коррекции основных компонентов метаболического синдрома различного генеза и диабетической нефропатии.

Показано, что применение комбинированного таурин-содержащего препарата в дозах 100 и 300 мг таурина на кг массы тела у самцов крыс с метаболическим синдромом, идуцированным высокожировой диетой, приводит к снижению инсулинорезистентности, толерантности к углеводам и висцерального ожирения. Гиполипидемические свойства препарата проявлялись в снижении концентрации триглицеридов и холестерина в сыворотке крови, а также содержания триглицеридов и неэтерифицированных жирных кислот в сердце и печени крыс с метаболическим синдромом. Антиоксидантный эффект комбинированного таурин-содержащего препарата был обусловлен повышением концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови, снижением уровня продуктов свободнорадикального окисления липидов и активацией антирадикальной

системы защиты в сердце и печени крыс с метаболическим синдромом, индуцированным высокожировой диетой. Показано, что применение препарата предупреждает развитие протромботического состояния, снижая индекс и скорость агрегации тромбоцитов, а также восстанавливает продукцию оксида азота у животных с синдромом инсулинорезистентности.

Выявлено, что использование комбинированного таурин-содержащего препарата в дозах 100 и 300 мг таурина на кг массы тела у животных с метаболическим синдромом, индуцированным высокожировой диетой, на фоне гипоестрогении приводит к улучшению толерантности к углеводам, снижению инсулинорезистентности и висцерального ожирения, ослаблению оксидативного стресса (за счёт снижения продукции свободных радикалов), повышению эндогенной продукции оксида азота и улучшению гемореологических свойств крови.

Установлено, что у крыс с метаболическим синдромом, индуцированным высокофруктозной диетой, комбинированный таурин-содержащий препарат в дозе 100 мг на кг массы тела ослабляет такие проявления метаболического синдрома, как инсулинорезистентность, интолерантность к углеводам, абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия, эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс.

В результате электрокардиографических исследований было подтверждено восстановление нормального сердечного ритма и атриовентрикулярной проводимости, улучшение систолической и диастолической активности сердца, уменьшение синусовой тахикардии, а также ишемических процессов в миокарде под действием препарата.

Выявленный кардиопротекторный эффект комбинированного таурин-содержащего препарата может быть обусловлен воостановлением биоэнергетических процессов в митохондриях кардиомиоцитов за счёт нормализации скорости АДФ-стимулированного дыхания в присутствии НАД-зависимого субстрата и снижения гиперпродукции активных форм кислорода.

Показано, что комбинированный таурин-содержащий препарат в дозах 100 и 300 мг таурина на кг массы тела у самцов крыс со стрептозотоциновым диабетом тормозит развитие диабетической нефропатии. Установлено снижение базальной гипергликемии и глюкозурии, нормализация клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации, ослабление оксидативного и нитрозивного стресса, а также уменьшение выраженности микроальбуминурии и морфоструктурных изменений в почках диабетических животных.

Следует отметить, что эффект Кратала в дозе 100 мг/кг на большинство исследуемых показателей не уступал действию препарата в дозе 300 мг/кг массы тела, что обосновывает возможность использования минимальной дозы препарата в клинической практике.

Полученные результаты обосновывают перспективность применения комбинированного таурин-содержащего препарата с целью предотвращения или ослабления основных проявлений метаболического синдрома различного генеза и диабетической нефропатии.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, таурин, высокожировая диета, высокофруктозная диета, диабетическая нефропатия.

#### ANNOTATION

**Zvyagina T. S. «Experimental evidence of complex taurine-containing drug application efficiency for the metabolic syndrome and diabetic nephropathy prevention and treatment». – Manuscript.**

Thesis for the Degree of Candidate of Biological Sciences, specialty 14.01.14 – endocrinology. – State Institution «V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2016.

The dissertation is devoted to the experimental evidence of complex taurine-containing drug application efficiency for the improvement of the metabolic syndrome basic components and the diabetic nephropathy development suppression. It has been shown that complex taurine-containing drug application in rats with metabolic syndrome induced by high fat and high fructose diet improves cardiovascular system functional statement and inhibits development of insulin resistance, glucose intolerance, abdominal obesity, oxidative stress and prothrombotic state.

It has been revealed that complex taurine-containing drug ameliorates glucose intolerance, decreases insulin resistance, visceral obesity, oxidative stress, increases endogen production of nitrogen oxide and improves hemorheologic properties of blood in rats with metabolic syndrome and estrogen deficiency.

Bioenergetic processes partial restoration in heart mitochondria of rats with insulin resistance syndrome under taurine-containing drug effect have been detected.

It has been established that complex taurine-containing drug application in rats with diabetic nephropathy decreases basal hyperglycemia, glucosuria creatinine clearance, normalizes glomerular filtration rate, attenuates renal nitrosative and oxidative stress, inhibits microalbuminuria and structural damages in kidney.

Thus given results are the base for the complex taurine-containing drug application for attenuation or prevention of basic metabolic syndrome components manifestation and inhibition of diabetic nephropathy development.

**Key words:** metabolic syndrome, taurine, high fat diet, high fructose diet, diabetic nephropathy.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АФК – активні форми кисню  
ВГ – відновлений глутатіон  
ВЖД – високожирова дієта  
ВФД – високофруктозна дієта  
ВЧТТГ – внутрішньочеревний тест толерантності до глюкози  
ВЧТТІ – внутрішньочеревний тест толерантності до інсуліну  
ДК – дієтові кон'югати  
ДН – діабетична нефропатія  
ЕКГ – електрокардіограма  
ІР – інсулінорезистентність  
КТП – комбінований таурин-вмісний препарат  
КЧІ – коефіцієнт чутливості до інсуліну  
МДА – малоновий діальдегід  
МС – метаболічний синдром  
НЕЖК – неетерифіковані жирні кислоти  
ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів  
ППК – площа під глікемічною кривою  
СОД – супероксиддисмутаза  
ССЗ – серцево-судинні захворювання  
ТГ – тригліцериди  
ФА – фруктозамін  
ХС – холестерин  
ЦД – цукровий діабет  
ЧСС – частота серцевих скорочень  
НО – оксид нітрогену  
НОх – стабільні метаболіти оксиду нітрогену  
 $V_3$  – швидкість дихання мітохондрій у метаболічному стані 3 за Чансом  
 $V_3/V_4$  – дихальний контроль  
 $V_4$  – швидкість дихання мітохондрій у метаболічному стані 4 за Чансом