



**Р.Д. Закрутный<sup>1</sup>, С.Ю. Штрыголь<sup>1</sup>, С.И. Мерзликин<sup>1</sup>, А.В. Мельник<sup>2</sup>,  
А.А. Ходаковский<sup>2</sup>**

## **МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ДИАКАМФА ГИДРОХЛОРИДА И БЕМИТИЛА У КРЫС С МОДЕЛЬЮ ХРОНИЧЕСКОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА ПРИ НОРМОГЛИКЕМИИ И АЛЛОКСАНОВОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

*<sup>1</sup>Национальный фармацевтический университет,  
кафедры фармакологии и токсикологической химии*

*Украина, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: shtrygol@mail.ru*

*<sup>2</sup>Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
кафедры биохимии и фармакологии,  
Украина, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56*

Цель. Установить влияние диакамфа гидрохлорида и бемитила на углеводный, энергетический обмен и прооксидантно-антиоксидантный баланс у нормо- и гипергликемических крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса.

Материалы и методы. Экспериментальная терапия диакамфа гидрохлоридом (25 мг/кг внутривентриально) и бемитилом (50 мг/кг внутривентриально) нормогликемических крыс и животных с аллоксановым сахарным диабетом на фоне двухнедельной иммобилизации.

Результаты. При хроническом иммобилизационном стрессе, особенно на фоне аллоксан-индуцированного диабета уменьшается запас гликогена во внутренних органах, развивается лактоацидоз, снижается пул АТФ, антиоксидантная защита и активируется оксидативный стресс. Бемитил и диакамфа гидрохлорид корректируют эти нарушения, причем последний особенно эффективен при сахарном диабете.

Выводы. В условиях иммобилизационного стресса при нормогликемии диакамфа гидрохлорид и бемитил сопоставимо нормализуют углеводный, энергетический обмен и прооксидантно-антиоксидантный баланс. На фоне сахарного диабета более выраженную коррекцию обменных процессов обеспечивает диакамфа гидрохлорид.

Ключевые слова: диакамфа гидрохлорид, бемитил, хронический иммобилизационный стресс, сахарный диабет, метаболизм.

**R.D. Zakrutnyy<sup>1</sup>, S.Yu. Shtrygol<sup>1</sup>, S.I. Merzlikin<sup>1</sup>, A.V. Mel'nik<sup>2</sup>,  
A.A. Khodakovskiy<sup>2</sup>**

## **METABOLIC EFFECTS OF DIACAMPH HYDROCHLORIDE AND BEMITHYLUM IN RATS WITH CHRONIC IMMOBILIZATION STRESS MODEL UNDER THE CONDITIONS OF NORMOGLYCAEMIA AND ALLOXAN-INDUCED DIABETES MELLITUS**

*<sup>1</sup>National University of Pharmacy,  
Departments of Pharmacology and Toxicological Chemistry,  
53 Pushkinskaya Street, Kharkov, 61002, Ukraine.*

*<sup>2</sup>Vinnitsa National Medical University named after N.I. Pirogov,  
Departments of Pharmacology and Biochemistry,  
56 Pirogova Street, Vinnitsa, 21018, Ukraine*

Purpose. To evaluate the influence of diacamp hydrochloride and bemithylum on carbohydrate and energy metabolism, as well as pro-antioxidant balance in normoglycaemic rats and on the model of diabetes mellitus.



**Materials and methods.** Diacamph hydrochloride (25 mg/kg i.p.) and bemithylum (50 mg/kg i.p.) experimental therapy in normoglycaemic rats and ones with diabetes mellitus model under the conditions of immobilization during two weeks.

**Results.** In chronic immobilization stress, especially against the background of alloxan-induced diabetes mellitus there were pathological changes as follows: significant decrease of glycogen level in internal organs, appearance of lactate-acidosis, depletion of ATP pool, oxidative stress activation against the background of antioxidant protection exhaustion. Both diacamph hydrochloride and bemithylum eliminated these impairments, diacamph hydrochloride was more effective in diabetes mellitus at that.

**Summary.** In chronic immobilization stress in normoglycaemic animals the diacamph hydrochloride and bemithylum exert comparable normalizing effect on carbohydrate and energy metabolism, as well as pro-antioxidant balance. Under the conditions of diabetes mellitus diacamph hydrochloride provides more marked effect than bemithylum.

**Key words:** diacamph hydrochloride, bemithylum, chronic immobilization stress, diabetes mellitus, metabolism.

## Введение

**Н**еблагоприятное влияние стрессирующих факторов на человека постоянно усиливается. У больных сахарным диабетом (СД) астенизация и снижение устойчивость к стрессу требует применения не только сахароснижающих, но и адаптогенных, акто- и стресспротекторных препаратов [1]. Ассортимент последних ограничен преимущественно производными имидазола (бемитил, этомерзол) и адамантана (бромантан). При СД особенно важно, чтобы препараты такой направленности действия благоприятно влияли на углеводный и энергетический обмен, прооксидантно-антиоксидантный баланс. Это обусловлено тем, что дисбаланс аэробного и анаэробного пути окисления глюкозы, нарушение энергетического обмена, усиление процессов свободнорадикального окисления являются общими механизмами повреждения головного мозга и внутренних органов при СД и стресс-реакции.

В Национальном фармацевтическом университете разработан разрешенный к применению противодиабетический препарат диакамф. Он не влияет на нормогликемию, стимулирует регенерацию панкреатических  $\beta$ -клеток, уменьшает инсулинорезистентность, проявляет антиоксидантные свойства [2]. Получена удобная для разработки инъекционной формы малотоксичная водорастворимая соль – диакамфа гидрохлорид (ДГ). Он проявляет церебропротекторный эффект при нормогликемии и СД, отличаясь от диакамфа выраженным антигипоксическим действием [3]. ДГ обладает актопротекторными свойствами, особенно при СД [4], но биохимические механизмы этого действия остаются неясными.

Цель работы – оценить влияние ДГ в сравнении с известным акто- и стресспротектором бемитилом на показатели углеводного и энергетического метаболизма, а также на прооксидантно-антиоксидантный баланс в эксперименте на нормо- и гипергликемических животных на фоне хронического иммобилизационного стресса (ХИС).

## Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 49 белых нелинейных крысах самцах массой 160-170 г. СД моделировали после 24-часовой депривации пищи подкожным введением аллоксана моногидрата (Sigma, США) в виде 5% раствора в ацетатном буфере, pH 4,5 [5]. Через 10 дней, когда гликемия превышала 11 ммоль/л, у диабетических крыс

моделировали ХИС, помещая их в тесные пеналы на 16 ч. ежедневно в течение 15 суток [6]. Нормогликемических животных подвергали такому же воздействию. В течение всего периода ХИС части животных ежедневно вводили внутривенно ДГ в дозе 25 мг/кг, обеспечивающей наиболее выраженный актопротекторный эффект, другой части – бемитил (50 мг/кг) [4].

По завершении ХИС крыс подвергали эвтаназии под прополовым наркозом. Выделяли четырехглавую мышцу бедра, печень, сердце и головной мозг, помещали их в охлажденный изотонический 1,15% раствор KCl, измельчали ножницами и гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе Поттера при 3000 об/мин в среде, содержащей 0,25 М сахарозы и 0,01 М Трис (pH 7,4) в соотношении 1:10 (масса/объем). Все процедуры проводили при температуре 4-6°C. Гомогенаты центрифугировали в течение 30 мин. при 600 g, отбирали аликвоты постядерного супернатанта и хранили до анализа при -20°C.

Концентрацию глюкозы в крови определяли глюкозо-оксидазным методом, содержание гликогена в тканях – после его полного гидролиза по приросту глюкозы [7], общего белка – микробиуретовым методом с реактивом Бенедикта, малонового диальдегида (МДА) – с тиобарбитуровой кислотой [8], карбонильных групп белков (КГБ) – с 2,4-динитрофенилгидразином [9]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по ингибированию окисления кверцетина [10], NADPH-оксидазы (КФ 1.6.3.1) – по поглощению NADPH при 340 нм [11], содержание лактата (метод Хохорста) и пирувата (метод Цока-Лампрехта) – спектрофотометрически, адениловых нуклеотидов – хроматографически [7]. Энергетический заряд (ЭЗ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ЭЗ} = (2\text{АТФ} + \text{АДФ}) : 2(\text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ}) [7].$$

В работе использовали наборы реактивов производства ООО НПП «Филисит-Диагностика» (Украина). Результаты обрабатывали статистически с помощью программы Statistica 6.0 с использованием критерия t Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

У крыс с аллоксановым СД гликемия составила  $12,3 \pm 0,09$  ммоль/л, вдвое превышая показатель здоровых животных. ХИС в течение 15 дней приводил к увеличению содержания глюкозы в крови по сравнению с интактным контролем на 44% у нормогликемических



крыс и на 128% у диабетических (табл.1), что достоверно выше, чем у животных с СД, не подвергавшихся стрессу ( $p < 0,001$ ). Под влиянием ХИС уменьшался запас гликогена в основных депо (табл. 1). В скелетных мышцах и печени животных, подвергавшихся только влиянию ХИС, он достоверно снизился соответственно на 28% и 42%, при сочетанном воздействии гипергликемии и стресса – на 42% и 50%.

ДГ в отличие от бемитила одинаково эффективно снижал гликемию в условиях ХИС на 21% у нормо- и на 40% у гипергликемических животных. У крыс с ХИС оба препарата нормализовали содержание гликогена в тканях. По выраженности влияния на содержание гликогена в мышцах и печени в условиях ХИС на фоне аллоксан-индуцированного диабета ДГ превосходил бемитил. Оба препарата значительно повышали этот показатель в сравнении с таковым у животных группы ХИС+СД, не получавших лечения (табл. 1).

ХИС сопровождался активацией анаэробного пути метаболизма глюкозы – гликолиза (табл. 2), о чем свидетельствуют неполная утилизация пировиноградной кислоты,

накопление лактата с достоверным повышением соотношения лактат/пируват. В печени крыс, подвергавшихся ХИС, уровень лактата достоверно увеличивался на 188%, пирувата – на 29%, соотношение лактат/пируват возрастало на 123% по сравнению с показателями интактных животных. ХИС характеризовался гипонергетическим состоянием головного мозга и миокарда (табл. 2). Так содержание АТФ в головном мозге и сердце крыс снизилось на 25% и 22%, ЭЗ – на 13% и 11%, уровень АДФ повысился на 43% и 41%, а АМФ – на 32% и 29% соответственно относительно интактного контроля. Аналогичные, но более выраженные нарушения углеводного обмена с истощением энергетических ресурсов наблюдали и у животных с ХИС на фоне СД (табл. 1 и 2).

ДГ и бемитил при изолированном ХИС оказывали одинаковый антиацидотический эффект. В условиях сочетания ХИС и СД эффективнее был ДГ, снижавший содержание лактата, пирувата и соотношение лактат/пируват по сравнению с показателями нелеченных животных на 70%, 24% и 61 % соответственно против 63%, 16% и 56% на фоне бемитила.

Таблица 1

**Влияние диакамфа гидрохлорида (ДГ) и бемитила на гликемию и содержание гликогена, продуктов метаболизма глюкозы в органах крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса (ХИС) и его сочетания с сахарным диабетом (СД), n=7**

| №<br>п/п | Экспериментальная<br>группа | Глюкоза<br>крови,<br>ммоль/л | Гликоген,<br>мг/г влажной ткани |                    | Лактат,<br>мкмоль/г<br>влажной<br>ткани | Пируват,<br>мкмоль/г<br>влажной<br>ткани | Лактат /<br>пируват |
|----------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|
|          |                             |                              | Печень                          | Скелетные<br>мышцы |                                         |                                          |                     |
| 1        | Интактный контроль          | 6,26±0,14                    | 75,0±3,45                       | 33,7 ±1,98         | 1,49±0,04                               | 0,197±0,010                              | 7,69±0,45           |
| 2        | ХИС                         | 9,03±0,06*                   | 43,8±1,07*                      | 24,2 ±1,41 *       | 4,30±0,13*                              | 0,254±0,012*                             | 17,1±0,93*          |
| 3        | ХИС+ДГ                      | 7,11±0,29*                   | 67,6±2,03#                      | 30,9 ±1,22#        | 2,10±0,09*#                             | 0,209±0,007#                             | 10,1±0,65*#         |
| 4        | ХИС+бемитил                 | 10,1±0,20 * # °              | 66,2±3,16#                      | 29,8 ±1,25#        | 2,20±0,11*#                             | 0,204±0,007#                             | 10,9±0,77*#         |
| 5        | ХИС+СД                      | 14,3±0,18* #                 | 37,2±1,41*#                     | 19,4 ±0,48 * #     | 6,46±0,16*#                             | 0,295±0,008*#                            | 21,9±0,73*#         |
| 6        | ХИС+СД+ДГ                   | 8,60±0,12*§ °                | 62,8±2,25*§°                    | 28,4 ±1,51*§ °     | 1,91±0,09*§°                            | 0,223±0,005*§°                           | 8,56±0,38§          |
| 7        | ХИС+СД+бемитил              | 11,6±0,13*§                  | 55,6±2,11*§                     | 24,8 ±0,74*§       | 2,37±0,13*§                             | 0,247±0,007*§                            | 9,64±0,65*§         |

Примечания:

1. \* –  $p < 0,05$  относительно группы № 1;
2. # –  $p < 0,05$  между группами № 2 и № 3, № 2 и № 4, № 2 и № 5;
3. § –  $p < 0,05$  между группами № 5 и № 6, № 5 и № 7;
4. ° –  $p < 0,05$  между группами № 6 и № 7.

ДГ и бемитил уменьшали энергодефицит, но их эффективность различалась в зависимости от особенностей модельной патологии (табл. 2). При ХИС оба препарата достоверно увеличивали содержание АТФ (соответственно на 28% и 30%) и ЭЗ (на 13% и 14%), снижали уровень АДФ (28% и 29%) и АМФ (на 23% и 24%) в головном мозге. Аналогично изменялись показатели обмена адениловых

нуклеотидов в миокарде. Однако при сочетании ХИС и СД более выраженное влияние на энергетический обмен оказывал ДГ. Об этом свидетельствует достоверное увеличение содержания АТФ, ЭЗ, снижение уровня АДФ и АМФ в органах в сравнении с таковыми на фоне применения бемитила (табл. 2).



**Влияние диакамфа гидрохлорида (ДГ) и бемитила на содержание адениловых нуклеотидов и энергетический заряд в органах крыс при хроническом иммобилизационном стрессе (ХИС) и его сочетании с сахарным диабетом (СД), n=7**

| №<br>п/п      | Экспериментальные<br>группы | АТФ                    | АДФ          | АМФ           | Энергетический<br>заряд |
|---------------|-----------------------------|------------------------|--------------|---------------|-------------------------|
|               |                             | мкмоль/г влажной ткани |              |               |                         |
| Головной мозг |                             |                        |              |               |                         |
| 1             | Интактный контроль          | 2,86±0,14              | 0,874±0,043  | 0,581±0,019   | 0,763±0,008             |
| 2             | ХИС                         | 2,13±0,08*             | 1,25±0,04*   | 0,765±0,049*  | 0,665±0,005*            |
| 3             | ХИС + ДГ                    | 2,73±0,12#             | 0,904±0,046# | 0,590±0,023#  | 0,752±0,010#            |
| 4             | ХИС + бемитил               | 2,76±0,11#             | 0,895±0,061# | 0,583±0,023#  | 0,757±0,008#            |
| 5             | ХИС + СД                    | 1,58±0,05*#            | 1,77±0,07*#  | 1,01±0,04*#   | 0,565±0,009*#           |
| 6             | ХИС + СД + ДГ               | 2,50±0,08*§ °          | 0,96±0,046§° | 0,65±0,014*§° | 0,73±0,004*§°           |
| 7             | ХИС + СД + бемитил          | 2,22±0,09*§            | 1,13±0,04*§  | 0,75±0,040*§  | 0,68±0,01*§             |
| Миокард       |                             |                        |              |               |                         |
| 1             | Интактный контроль          | 3,32±0,11              | 0,92±0,040   | 0,51±0,021    | 0,80±0,008              |
| 2             | ХИС                         | 2,58±0,17*             | 1,30±0,10*   | 0,65±0,042*   | 0,71±0,010*             |
| 3             | ХИС + ДГ                    | 3,20±0,13#             | 0,94±0,041#  | 0,53±0,032#   | 0,79±0,006#             |
| 4             | ХИС + бемитил               | 3,25±0,15#             | 0,93±0,044#  | 0,52±0,027#   | 0,79±0,007#             |
| 5             | ХИС + СД                    | 1,87±0,07*#            | 1,85±0,14*#  | 0,88±0,061*#  | 0,616±0,010*#           |
| 6             | ХИС + СД + ДГ               | 3,00±0,10*§ °          | 1,05±0,05*§° | 0,58±0,023*§° | 0,762±0,010*§°          |
| 7             | ХИС + СД + бемитил          | 2,61±0,15*§            | 1,24±0,07*§  | 0,640±0,019*§ | 0,718±0,009*§           |

Примечания:

1. \* –  $p < 0,05$  относительно группы № 1;
2. # –  $p < 0,05$  между группами № 2 и № 3, № 2 и № 4, № 2 и № 5;
3. § –  $p < 0,05$  между группами № 5 и № 6, № 5 и № 7.
4. ° –  $p < 0,05$  между группами № 6 и № 7.

Неблагоприятные изменения энергетического обмена сопровождались усилением свободнорадикальных процессов на фоне сниженной антиоксидантной защиты. В условиях ХИС без эндокринопатии содержание МДА и КГБ в головном мозге возрастало соответственно на 79% и 50%, в миокарде – на 78% и 52%, в печени – на 98% и 59% (табл. 3). ХИС сопровождался достоверным увеличением активности прооксидантного фермента НАДФН-оксидазы на 16% и снижением активности антиоксидантного фермента СОД на 21%. Аллоксан-индуцированный СД значительно усугублял прооксидантно-антиоксидантный дисбаланс, вызванный иммобилизацией. В частности, в группе животных с ХИС и СД статистически значимо возросла активность продуцента супероксидных анион-радикалов НАДФН-оксидазы на 38% и снизилась на 48% активность СОД. При ХИС на фоне СД нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса были выражены сильнее.

ДГ и бемитил предупреждали развитие окислительного стресса в головном мозге, миокарде и печени, но их эффективность различалась в зависимости от вида патологии. При изолированном ХИС антиоксидантный эффект исследуемых препаратов был почти одинаковым, что подтверждается отсутствием достоверных различий липопероксидации и окислительной деструкции белков между группами леченных животных и контролем

(табл. 3). Оба препарата в условиях изолированного ХИС в равной степени предупреждали нарушения активности про- (НАДФН-оксидаза) и антиоксидантного (СОД) ферментов, которая не отличалась от показателей интактного контроля. В условиях ХИС у животных с СД антиоксидантный эффект ДГ превосходил таковой бемитила.

### Заключение

В условиях модели ХИС возникает ряд метаболических нарушений в скелетных мышцах, сердце, печени и головном мозге крыс. Угнетаются процессы окислительного фосфорилирования и его сопряжение с тканевым дыханием, формируется гипонергетическое состояние (снижается уровень АТФ и накапливается АДФ в мозге и миокарде), уменьшается запас гликогена в печени и скелетных мышцах, преобладает анаэробный путь метаболизма глюкозы с развитием лактатацидоза. Одновременно нарушается баланс про- и антиоксидантных ферментов – возрастает активность прооксидантного фермента НАДФН-оксидазы и уменьшается активность антиоксидантного фермента СОД, активируются процессы свободнорадикального окисления липидов и белков в печени, мозге и миокарде. СД резко усиливает метаболические нарушения, вызванные ХИС.

Таблица 3

Влияние диакама гидрохлорида (ДГ) и бемитила на показатели прооксидантно-антиоксидантного баланса у крыс при хроническом иммобилизационном стрессе (ХИС) и его сочетании с сахарным диабетом (СД), n=7

| № п/п | Экспериментальные группы | Малоновый диальдегида, мкмоль/г влажной ткани |              | Карбонильные группы белков, мкмоль/мг белка |               | НАДФН-оксидаза, нмоль/мин на 1 мг белка | Супероксид-дисмутаза, у.е./мг белка |
|-------|--------------------------|-----------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|
|       |                          | Головной мозг                                 | Миокард      | Печень                                      | Головной мозг | Миокард                                 | Печень                              |
| 1     | Интактный контроль       | 12,4±0,41                                     | 10,8±0,29    | 10,6±0,42                                   | 4,25±0,12     | 2,35±0,14                               | 8,34±0,19                           |
| 2     | ХИС                      | 21,0±0,63*                                    | 19,1±0,76*   | 20,9±1,23*                                  | 6,40±0,19*    | 3,57±0,23*                              | 1,51±0,06*                          |
| 3     | ХИС+ДГ                   | 13,1±0,54#                                    | 11,6±0,46#   | 11,7±0,93#                                  | 4,38±0,16#    | 2,45±0,16#                              | 7,55±0,46#                          |
| 4     | ХИС+бемитил              | 13,7±0,86#                                    | 11,9±0,36#   | 12,3±0,91#                                  | 4,42±0,22#    | 2,48±0,19#                              | 7,44±0,56#                          |
| 5     | ХИС+СД                   | 30,5±0,94*#                                   | 26,9±0,96*#  | 30,1±1,92*#                                 | 7,75±0,30*#   | 4,36±1,16*#                             | 4,31±0,71*#                         |
| 6     | ХИС+СД+ДГ                | 14,8±1,02*§°                                  | 14,3±0,38*§° | 14,2±0,64*§°                                | 4,81±0,23*§°  | 2,79±0,15*§°                            | 7,16±0,40*§°                        |
| 7     | ХИС+СД + бемитил         | 18,2±0,80*§                                   | 15,6±0,41*§  | 16,6±0,71*§                                 | 5,46±0,11*§   | 3,19±0,09*§                             | 6,36±0,52*§°                        |

Примечания:

1. \* – p < 0,05 относительно группы №1;
2. # – p < 0,05 между группами №2 и №3, №2 и №4, №2 и №5;
3. § – p<0,05 между группами №5 и №6, №5 и №7;
4. ° – p<0,05 между группами №6 и №7.



ДГ и бемитил способствуют активации окислительно-го фосфорилирования, усилению его сопряжения с тканевым дыханием в головном мозге и миокарде, угнетению гликогенолиза и росту запасов гликогена в скелетных мышцах и печени, активации аэробного пути обмена глюкозы и уменьшению лактатацидоза в гепатоцитах, восстановлению баланса в системе про- и антиоксидантов, угнетению процессов перекисидации липидов и белков в головном мозге, миокарде и печени крыс. Эти метаболические эффекты ДГ и бемитила сопоставимы в условиях изолированного ХИС, тогда как при его сочетании с аллоксановым СД более выраженное влияние на обменные процессы оказывает ДГ.

Полученные результаты свидетельствуют об энерготропных и антиоксидантных свойствах ДГ, экспериментально обосновывая целесообразность его применения как стресс- и церебропротектора при нормогликемии и особенно при СД. Благоприятное влияние ДГ на формирование энергодифицита и развитие окислительно-

го стресса в тканях головного мозга крыс с модельной гипокинезией позволяет предположить наличие у него нейропротекторных свойств в условиях данной патологии. Это предположение подтверждается данными о защитном действии ДГ на ишемизированный головной мозг крыс при билатеральной каротидной окклюзии как в условиях СД, так и при нормогликемии [3]. Нейропротекторные свойства ДГ при острой церебральной ишемии тоже обусловлены нормализацией углеводного и энергетического обмена, сохранением пула антиоксидантных ферментов в структурах головного мозга. Процесс липопероксидации является триггерным фактором инициации нейроапоптоза. С учетом того, что при модельном инсульте ДГ демонстрирует выраженный анти-нейроапоптотический и цитопротекторный эффект [3], в дальнейших исследованиях целесообразно оценить эти свойства как один из возможных механизмов церебропротекторного действия при гипокинезии, в том числе при СД.

### ЛИТЕРАТУРА

1. TODAY Study Group. Binge eating, mood, and quality of life in youth with type 2 diabetes: baseline data from the today study / D. Wilfley, R. Berkowitz, A. Goebel-Fabbri [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. – P.858-860.
2. Сучасні аспекти пероральної фармакотерапії цукрового діабету 2 типу : монографія / В.П. Черних, Л.М. Малоштан, Л.М. Вороніна [та ін.]. – Харків: «БУРУН і К», 2010. – 208 с.
3. Шведський В.В. Вплив діакамфу гідрохлориду на показники енергетичного обміну в головному мозку щурів із моделлю церебральної ішемії на тлі цукрового діабету / В.В. Шведський, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // *Клін. фармація*. – 2011. – Т.15, №3. – С.57-61.
4. Закрутний Р.Д. Актопротекторні властивості оригінального антигіперглікемічного засобу на моделі цукрового діабету / Р.Д. Закрутний, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Мат. 4-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю 29-30 вересня 2011 р.* – Тернопіль: ТДМУ „Укрмедкнига”. – 2011. – С.205-206.
5. Dave K.R. Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyrylcholinesterases in the rat / K.R. Dave, S.S. Katyare // *J. of Endocrinology*. – 2002. – Vol.175, №1 – P.241-250.
6. Киричек Л.Т. Стресспротекторы в эксперименте и в клинике / Л.Т. Киричек. – Харьков: ИПП «Контраст». – 2008. – 304 с.
7. Прохорова М.И. Современные методы биохимических исследований / М.И. Прохорова. – Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.
8. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – 3-е изд. – М.: МЕДпрессинформ, 2009. – 896 с.
9. Заичко Н.В. Окислительная модификация белка сыворотки крови как маркер активности ревматоидного артрита и ее изменения под влиянием фармакотерапии амизоном, индометацином, нимесулидом / Н.В. Заичко // *Вестник Винницкого государственного медицинского университета*. – 2003. – №7 (2/2). – С.664-666.
10. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // *Вопр. мед. химии*. – 1990. – № 2. – С. 88-91.
11. p22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats / T. Fukui, N. Ishizaka, S. Rajagopalan [et al.] // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 80, № 1. – P.45-51.

ПОСТУПИЛА 04.12.2013