

УДК 577.125.8

<https://doi.org/10.24959/ubphj.17.122>

А. Л. ЗАГАЙКО, Т. О. БРЮХАНОВА, А. І. ШКАПО

Національний фармацевтичний університет

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ГІДРОКСИЛИМОННОЇ КИСЛОТИ ТА ХАРЧОВОГО КОНЦЕНТРАТУ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК ЯБЛУК НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ НІТРОГЕН (II) ОКСИДУ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ЩУРІВ

Актуальність. Розвиток синдрому інсулінорезистентності практично завжди корелює із формуванням ендотеліальної дисфункції, що призводить до кардіоваскулярних ускладнень. Відповідно, фармакокоректори синдрому інсулінорезистентності не повинні сприяти формуванню порушень функціонального стану ендотелію.

Метою нашої роботи було порівняльне дослідження ефективності гідроксилимонної кислоти та харчового концентрату фенольних сполук яблук щодо корекції порушень функціонального стану ендотелію за експериментальної інсулінорезистентності у щурів.

Матеріали та методи. Синдром інсулінорезистентності моделювали шляхом тривалого внутрішньоочеревиного введення дексаметазону та утримання на висококалорійній дієті. У сироватці крові досліджували вміст глюкози, імунореактивного інсуліну, сумарний вміст нітратів та нітритів, цитруліну, аргініну та розраховували індекс інсулінорезистентності.

Результати та їх обговорення. Результати дослідження свідчать, що гідроксилимонна кислота та харчовий концентрат фенольних сполук яблук виразно корегують гіперглікемію та гіперінсулінемію, проявляють позитивний вплив на попередження формування ендотеліальної дисфункції, що насамперед зумовлено виразними антиоксидантними властивостями.

Висновки. За впливом на показники вуглеводного обміну більш виразний вплив спостерігався при застосуванні гідроксилимонної кислоти, а за впливом на показники функціонального стану ендотелію більш ефективним був харчовий концентрат фенольних сполук яблук.

Ключові слова: харчовий концентрат фенольних сполук яблук; гідроксилимонна кислота; ендотеліальна дисфункція; система Нітроген (II) оксиду

A. Zagayko, T. Briukhanova, A. Shkapo

Comparative investigation of hydroxycitric acid and apples phenolic compounds food concentrate on parameters of nitric oxide system under experimental insulin resistance in rats

Topicality. The insulin resistance syndrome development is usually correlated with endothelial dysfunction formation, which leads to cardiovascular complications. Accordingly, insulin resistance syndromes pharmacocorrectors should not contribute to endothelium functional state disturbances formation.

Aim. Therefore, the aim of present work was a comparative investigation efficacy of hydroxycitric acid and food concentrate phenolic compounds of apples for correction endothelium functional state disturbances under experimental insulin resistance in rats.

Materials and methods. The insulin resistance syndrome was modeled by prolonged intraperitoneal injection of dexamethasone and animal maintenance on a high-calorie diet. Serum glucose, immunoreactive insulin, total content of nitrates and nitrites, citrulline, arginine were determined and the insulin resistance index was calculated.

Results and discussion. The results demonstrate that hydroxycitric acid and apples phenolic compounds food concentrate corrects hyperglycemia and hyperinsulinemia, have a beneficial effect preventing endothelial dysfunction formation, which is primarily due to pronounced antioxidant properties.

Conclusions. In terms of effect on carbohydrate metabolism, a more pronounced effect was observed with hydroxycitric acid administration, and the effect on endothelium functional state parameters more pronounced effect was observed with the apples phenolic compounds food concentrate administration.

Key words: apples phenolic compounds food concentrate; hydroxycitric acid; endothelial dysfunction; nitrogen oxide system

А. Л. Загайко, Т. А. Брюханова, А. И. Шкапо

Сравнительное исследование влияния гидроксимилимонной кислоты и пищевого концентрата фенольных соединений яблук на показатели системы оксида азота при экспериментальной инсулинорезистентности у крыс

Актуальность. Развитие синдрома инсулинорезистентности практически всегда коррелирует с формированием эндотелиальной дисфункции, что приводит к кардиоваскулярным осложнениям. Соответственно, фармакокорректоры синдрома инсулинорезистентности не должны способствовать формированию нарушений функционального состояния эндотелия.

Целью нашей работы было сравнительное исследование эффективности гидроксимонной кислоты и пищевого концентрата фенольных соединений яблоч для коррекции нарушений функционального состояния эндотелия при экспериментальной инсулинорезистентности у крыс.

Материалы и методы. Синдром инсулинорезистентности моделировали путем длительного внутривентриального введения дексаметазона и содержания животных на высококалорийной диете. В сыворотке крови определяли содержание глюкозы, иммунореактивного инсулина, суммарное содержание нитратов и нитритов, цитрулулина, аргинина и рассчитывали индекс инсулинорезистентности.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования свидетельствуют, что гидроксимонная кислота и пищевой концентрат фенольных соединений яблоч корректируют гипергликемию и гиперинсулинемию, проявляют благотворное влияние на предупреждение формирования эндотелиальной дисфункции, что прежде всего обусловлено выраженными антиоксидантными свойствами.

Выводы. По влиянию на показатели углеводного обмена более выраженное влияние наблюдалось при применении гидроксимонной кислоты, а по влиянию на показатели функционального состояния эндотелия более эффективным был пищевой концентрат фенольных соединений яблоч.

Ключевые слова: пищевой концентрат фенольных соединений яблоч; гидроксимонная кислота; эндотелиальная дисфункция; система оксида азота

ВСТУП

Проблема пандемічної поширеності захворювань, асоційованих із синдромом інсулінорезистентності, не втрачає своєї актуальності. Розвиток абдомінального ожиріння відіграє ключову роль у патогенезі інсулінорезистентності, тому дослідження фармакологічних коректорів цього стану є нагальним питанням [1].

Добре відомо, що на фоні інсулінорезистентності одними із найбільш характерних ускладнень є патології серцево-судинної системи, формування яких пов'язане із розвитком порушень функціонального стану ендотелію [1-2]. Саме тому надзвичайно важливо, щоб засоби, які пропонуються для медикаментозної корекції ожиріння не проявляли негативного впливу на ендотелій та не сприяли формуванню його функціональних порушень.

У попередніх дослідженнях, проведених на кафедрі біологічної хімії, було виявлено, що застосування гидроксимонної кислоти та харчового концентрату фенольних сполук яблоч супроводжується корекцією метаболічних порушень, які супроводжують синдром інсулінорезистентності [3-4]. Виходячи з цього, представлялося доцільним дослідити вплив зазначених сполук на функціональний стан ендотелію на тлі моделі патології.

Метою даної роботи було порівняльне дослідження ефективності гидроксимонної кислоти та харчового концентрату фенольних сполук яблоч щодо корекції порушень функціонального стану ендотелію за експериментальної інсулінорезистентності у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на щурах-самцях популяції Wistar, що утримувались у стандартних умовах виварію Центральної науково-дослідної лабораторії (ЦНДЛ) Національного фармацевтичного університету при температурі 22 ± 1 °C, вологості 50-60 %, в кімнаті зі зміною світових режимів «день-ніч».

Синдром інсулінорезистентності відтворювали на щурах масою 180-220 г та віком 3 місяці шляхом тривалого внутрішньочеревинного введення низь-

ких доз дексаметазону (виробництва «KRKA», Словенія) протягом 3 тижнів (дозою 15 мкг/кг) при одночасному утриманні на висококалорійній дієті, яка містила 29 % жирів (переважно насичені ліпіди) та була збагачена фруктозою (із розрахунку 1 г на добу на 100 г маси тіла у вигляді водного розчину) впродовж 5 тижнів [5].

Тварин розподілили на дослідні групи в залежності від мети експерименту:

- інтактний контроль (ІК) – здорові тварини, які утримувались на стандартному харчовому раціоні виварію ЦНДЛ НФаУ;
- модельна патологія (МП) – тварини, у яких відтворювали експериментальний синдром інсулінорезистентності за наведеною вище схемою;
- група тварин, яким на фоні висококалорійної дієти та введення дексаметазону впродовж 2 тижнів (починаючи з 3 тижня утримання на висококалорійній дієті і введення дексаметазону) за допомогою металевго зонду вводили внутрішньошлунково харчовий концентрат фенольних сполук яблоч у дозі в перерахунку на загальний вміст поліфенолів – 9 мг на 100 г ваги тіла (профілактичне введення) – група «МП+ХКФСЯ»;
- група тварин, яким на фоні висококалорійної дієти та введення дексаметазону впродовж 2 тижнів (починаючи з 3 тижня утримання на висококалорійній дієті і введення дексаметазону) за допомогою металевго зонду вводили внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії гидроксимонну кислоту – препарат «Стифімол» (виробництва «Київський вітамінний завод») у дозі 5 мг на кг маси тіла з урахуванням коефіцієнта видової стійкості – група «МП+ГЛК».

Після закінчення експерименту всіх тварин декапітували під хлоразолоуретановим наркозом. У декапітованих тварин збирали кров для отримання сироватки (шляхом центрифугування).

Концентрацію глюкози у сироватці крові тварин визначали натще з використанням глюкозооксидазного методу за допомогою глюкометра «One touch

Таблиця 1

ВПЛИВ ХАРЧОВОГО КОНЦЕНТРАТУ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК ЯБЛУК ТА ГІДРОКСИЛИМОННОЇ КИСЛОТИ НА ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ В КРОВІ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ($M \pm m$, $n = 10$)

Показники	Інтактний контроль	Модельна патологія	МП+ХКФСЯ	МП+ГЛК
Глюкоза, ммоль/л	5,40 ± 0,34	11,20 ± 0,39*	8,22 ± 0,45**	7,78 ± 0,26**/**
ІРІ, пмоль/л	90,54 ± 1,21	133,28 ± 2,41*	103,43 ± 2,18**	98,604 ± 3,140**/**
Індекс ІР (НОМА-ІР)	1,58	3,12*	2,19**	2,09**/**

Примітки: * – зміни достовірні відносно показників інтактного контролю ($p \leq 0,001$); ** – зміни достовірні відносно показників модельної патології ($p \leq 0,001$); *** – зміни достовірні відносно показників тварин, які отримували харчовий концентрат фенольних сполук яблук.

ultra easy” (виробництва LifeScan, Johnson&Johnson, США).

Рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) визначали у крові тварин натще імуноферментним методом аналізу з використанням стандартного набору реактивів виробництва “DRG” (Німеччина).

Показник інсулінорезистентності (індекс НОМА-ІР) розраховували виходячи з показників глюкози та ІРІ у крові тварин натще з використанням алгоритму НОМА (Homeostasis Model Assessment).

Визначення вмісту аргініну в сироватці крові проводили фотометричним методом, що ґрунтується на реакції з α -нафтолу з гіпобромідним реактивом [6]. Вміст цитруліну визначали за реакцією з діацетилмонооксимом у сильно кислому середовищі [6].

Визначали вміст нітритів та нітратів у сироватці крові спектрофотометричним методом з використанням реактиву Грісса. Метод базується на визначенні загального рівня сумарних метаболітів Нітроген (II) оксиду (сироватку крові інкубують з реактивом Грісса без додавання ванадію хлориду (III), визначають спектрофотометрично). Від отриманого значення віднімали значення концентрації нітрит-іонів (сироватку крові інкубують з реактивом Грісса та додавали ванадію хлорид (III), визначають спектрофотометрично), отримуючи значення вмісту нітратів [6-7]. Використовували спектрофотометр СФ-46 (виробництва АО «ЛОМО»).

Статистичну обробку результатів проводили на персональному комп’ютері з використанням непараметричного Х-критерію Ван-дер-Вардена. Середнє значення та середню похибку отриманих результатів розраховували за допомогою пакетів Excel та Statistica 6.0 for Windows.

Дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», (Україна, 2001), узгоджених з «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) та Етичним Кодексом Всесвітньої Медичної Асоціації (Гельсінська декларація, 1964).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для підтвердження формування модельної патології у тварин нами були досліджені зміни окремих показників вуглеводного обміну. Проведені дослідження свідчать про те, що у тварин із модельованим синдромом інсулінорезистентності розвивається виразна гіперглікемія та гіперінсулінемія, індекс інсулінорезистентності вірогідно зростає у 1,81 рази, що верифікувало розвиток модельної патології (табл. 1).

Концентрат фенольних сполук яблук за умов наших експериментів приводив до нормалізації показників вмісту глюкози та ІРІ, вміст яких вірогідно знижувався на 26,7 % та 22,4 % відповідно у порівнянні з тваринами групи модельної патології. Підтвердженням лікувального впливу досліджуваного харчового концентрату було достовірне зниження індексу ІР у 1,42 рази (табл. 1).

Введення гідроксилимонної кислоти виявило більш виразний корегуючий вплив на порушення вуглеводного обміну, достовірно перевищуючи вплив харчового концентрату фенольних сполук яблук. Спостерігалось зниження вмісту глюкози та ІРІ на 30,6 % та 26,1 % відповідно, порівняно із нелікованими тваринами. Індекс інсулінорезистентності достовірно знижувався у 1,49 рази (табл. 1). Механізми реалізації лікувального впливу зазначених сполук досить детально описані у наших попередніх публікаціях [3-4].

Більш виразний корегуючий вплив гідроксилимонної кислоти порівняно із харчовим концентратом фенольних сполук яблук, імовірно, обумовлений інгібуючим впливом на ключовий фермент ліпогенезу в печінці (АТФ-цитратліази), наслідком чого була мобілізація периферичних жирів до печінки та зменшення площі жирової тканини [8]. Крім того, гідроксилимонна кислота, як і харчовий концентрат із яблук, проявляє виразні антиоксидантні властивості, що пригнічує прояви окисного стресу, який є складовою патогенезу інсулінорезистентності. Таким чином, завдяки більш комплексному впливу гідроксилимонна кислота виявила більш значущий вплив на корекцію порушень вуглеводного обміну, які формувались за модельної патології.

Таблиця 2

ВПЛИВ ДОСЛІДЖУВАНИХ СПОЛУК НА ПОКАЗНИКИ NO-СИНТАЗНОЇ СИСТЕМИ У КРОВІ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ЩУРІВ (M ± m, n = 10)

Показники	Інтактний контроль	Модельна патологія	МП+ХКФСЯ	МП+ГЛК
NO ₂ +NO ₃ ⁻ , ммоль/л	122,20 ± 1,23	164,50 ± 1,15*	125,82 ± 1,78**	139,25 ± 1,82**/**
Аргінін, ммоль/л	64,40 ± 0,65	42,80 ± 0,43*	69,50 ± 0,75**	55,43 ± 0,54**/**
Цитрулін, ммоль/л	41,30 ± 1,05	54,50 ± 1,21*	43,39 ± 1,25**	47,22 ± 1,56**/**

Примітки: * – зміни достовірні відносно показників інтактного контролю (p ≤ 0,001); ** – зміни достовірні відносно показників контрольної патології (p ≤ 0,001); *** – зміни достовірні відносно показників тварин, які отримували харчовий концентрат фенольних сполук яблук.

Як відомо, розвиток ускладнень з боку серцево-судинної системи є характерним на тлі захворювань, які асоційовані з синдромом інсулінорезистентності. Основним патогенетичним компонентом кардіоваскулярних патологій є формуванням ендотеліальної дисфункції (ЕД). Останнє було продемонстровано у наших попередніх дослідженнях та узгоджується з даними літератури [1-2, 3-4].

Ключову роль у регуляції судинного тону, формування та прогнозу щодо перебігу ЕД відіграє співвідношення між вмістом вазоконстрикторних та вазодилатуючих речовин.

За умов наших дослідів спостерігалися гіперглікемія та гіперінсулінемія, що на початкових етапах розвитку інсулінорезистентності опосередковувало збільшення утворення Нітрогену (II) оксиду через індукцію за дії інсуліну індуцибельної NO-синтази (iNOS) ендотеліальних клітин та активації надходження аргініну до клітин, підтвердженням чого було зростання вмісту суми нітратів та нітритів (NO₂+NO₃⁻) і зниження сироваткового рівня аргініну. Зростання рівня цитруліну було закономірним за таких умов, оскільки він є продуктом NO-синтазної реакції (крім Нітрогену (II) оксиду) (табл. 2).

Відповідно до даних наукової літератури за фізіологічних концентрацій інсулін опосередковує NO-залежну вазодилатацію, що супроводжується нормалізацією артеріального тиску. Механізм такого впливу базується на активації фосфатиділінозитол-3-кінази в ендотеліальних клітинах і мікросудинах, що зумовлює експресію гену ендотеліальної NOS та інсуліноопосередковану вазодилатацію [9-10]. Проте за умов розвитку інсулінорезистентності цей вплив «спотворюється» та призводить до формування порушень функціонального стану ендотелію.

Виразна гіперглікемія, що формувалась за умов наших експериментів, як відомо, є фактором збільшення утворення активних форм кисню (АФК) та відповідно активації вільнорадикальних процесів. Одночасне зростання вмісту Нітрогену (II) оксиду та АФК зумовлювало утворення пероксинітриту, який є потужним пошкоджуючим фактором для ендотелію судин та робить вагомий внесок у патогенез розвитку

ЕД. Постійне утворення вільних радикалів за умов гіперглікемії зумовлює пошкодження білкових та ліпідних клітинних структур, що призводить до утворення високотоксичних ліпопероксидних сполук, які посилюють дестабілізацію мембран клітин. Зазначені патологічні зміни супроводжуються зниженням антиоксидантного захисту, що є однією з причин порушення енергетичного гомеостазу у клітині внаслідок пригнічення функціонування циклу трикарбонових кислот та роз'єднання тканинного дихання та окисного фосфорилування. Крім того, гіперпродукція NO є стимулятором експресії ЦОГ-2, що, у свою чергу, супроводжується інтенсифікацією утворення вазоконстрикторного фактора – тромбоксану А₂, що є антагоністом NO. Сукупність зазначених факторів створює передумови для пошкодження ендотелію та формування ЕД [10].

Введення тваринам досліджуваного харчового концентрату фенольних сполук яблук у значній мірі корегувало патологічні зміни, що супроводжували формування ЕД. Свідченням цього факту була достовірна нормалізація вмісту маркерів функціонального стану ендотелію.

У тварин, яким впродовж 5 тижнів вводили дексаметазон і утримували на висококалорійній дієті, під дією харчового концентрату відбувалось зниження вмісту нітратів/нітритів і цитруліну практично до рівня здорових тварин (на 23,6 % та на 20,4 % відповідно, порівняно із тваринами, яких не лікували). Закономірно, що відбувалось вірогідне зростання рівня аргініну (на 38,5 %), який не використовувався так активно як субстрат для NOS (як це спостерігалось у тварин з модельною патологією).

Зазначені зміни є результатом комплексного корегуючого впливу складових компонентів харчового концентрату фенольних сполук яблук. За умов IP відбувається зрушення антиоксидантно-прооксидантної рівноваги та активація вільнорадикальних процесів [10].

Кількісно найбільший вміст є у концентраті галової кислоти, яка опосередковує ряд біологічних ефектів. Згідно з літературними даними галова кислота має потужні протизапальні властивості, що реа-

лізуються через пригнічення активації NF- κ B, в основному через супресію продукції ІЛ-1 та ФНП (в тому числі у клітинах ендотелію). Таким чином, галова кислота та її похідні здатні інгібувати цитокін-індуковану ядерну транслокацію NF- κ B. У ряді досліджень було показано антагонізм галової кислоти з Р-селектином, який, як відомо, опосередковує адгезію формених елементів крові, зокрема, лейкоцитів та моноцитів до ендотелію, що супроводжується розвитком запалення [10]. Зважаючи на те, що розвиток запальної реакції в ендотелії є однією з ключових ланок формування ЕД, пригнічення цього процесу попереджає порушення його функціональної активності. Галова кислота знижує секрецію білка хемотаксису моноцитів 1 (MCP-1), молекули міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1), молекули адгезії судинного ендотелію 1 (VCAM-1) у ендотеліальних клітинах [10-11].

Лікувальний вплив на гіперглікемію та гіперінсулінемію опосередковував пригнічення утворення пероксинітриду (характерно для кверцетину), що відбивалося нормалізацією показників NO-синтазної системи. Для кверцетину характерне зниження надмірної агрегації тромбоцитів, яка призводить до обтяження перебігу атеросклерозу та емболії стенозованих артерій. Згідно з літературними даними кверцетин проявляє виразні протизапальні властивості, знижуючи вміст і активацію NF- κ B, ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та СРП [12-14]. Відомо, що протизапальні властивості кверцетину потенціює аскорбінова кислота (у досліджуваному концентраті містяться обидва компоненти, що дозволяє передбачати виразнішу протизапальну дію).

Введення гідроксилимонної кислоти також виявило благотворний вплив щодо корекції патологічних змін показників функціонального стану ендотелію. Проте за виразністю впливу ця сполука поступалась ефективності харчового концентрату фенольних сполук яблук. Під впливом гідроксилимонної кислоти відбувалось зниження рівнів нітритів/нітратів та цитруліну – на 15,4 % та на 13,4 % відповідно у по-

рівнянні з тваринами, у яких моделювали синдром інсулінорезистентності. Крім того, за дії даної сполуки у значній мірі нормалізувався вміст аргініну, що, очевидно, було наслідком менш інтенсивного надходження цієї амінокислоти до клітин через пригнічення перебігу NO-синтазної реакції.

Біохімічні механізми лікувального впливу гідроксилимонної кислоти, очевидно, опосередковуються її антиоксидантними та антирадикальними властивостями, наявність яких було показано у наших попередніх дослідженнях, які узгоджуються з даними наукової літератури [3, 8]. Крім того, виразний вплив гідроксилимонної кислоти щодо корекції гіперглікемії та гіперінсулінемії опосередковано зменшував прояви ЕД, що відбивалось динамікою відповідних показників.

Беручи до уваги те, що харчовий концентрат фенольних сполук яблук є багатоконпонентним, а складові речовини проявляють синергічний антиоксидантний вплив, закономірно, що за виразністю корегуючого впливу щодо проявів ЕД він перевищував ефективність індивідуальної сполуки – гідроксилимонної кислоти. Необхідно зазначити, що при застосуванні гідроксилимонної кислоти спостерігалась динаміка показників функціонального стану ендотелію, яка мала достовірні відмінності від аналогічних показників нелікованих тварин, що свідчить про здатність цієї сполуки попереджати розвиток ЕД, проте менш ефективно, ніж харчовий концентрат фенольних сполук яблук.

ВИСНОВКИ

Порівняльне дослідження харчового концентрату фенольних сполук яблук та гідроксилимонної кислоти на моделі експериментальної інсулінорезистентності у щурів свідчить про більш високу ефективність гідроксилимонної кислоти щодо корекції гіперглікемії та гіперінсулінемії, проте за впливом на показники функціонального стану ендотелію дана сполука поступалась досліджуваному концентрату.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Eringa, E. Endothelial dysfunction in (pre) diabetes : characteristics, causative mechanisms and pathogenic role in type 2 diabetes / E. Eringa, E. Serne, R. Meijer // *Reviews in Endocrine and Metabolic Dis.* – 2013. – Vol. 14, Issue 1. – P. 39–48. doi: 10.1007/s11154-013-9239-7
2. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis : review article / M. Mudau, A. Genis, A. Lochner, H. Strijdom // *Cardiovascular J. of Africa.* – 2012. – Vol. 23, Issue 4. – P. 222–231. doi: 10.5830/cvja-2011-068
3. Загайко, А. Дослідження механізмів лікувального впливу гідроксилимонної кислоти за експериментальної інсулінорезистентності у щурів / А. Загайко, А. Шкапо, Т. Брюханова // *Укр. біофармац. журн.* – 2016. – № 3. – С. 75–79.
4. Загайко, А. Коригуючий вплив харчового концентрату фенольних сполук яблук за експериментального метаболічного синдрому у сирійських золотавих хом'ячків / А. Загайко, Т. Брюханова // *Укр. біофармац. журн.* – 2016. – № 5. – С. 37–42.
5. Загайко А. Л. Модифікація методу моделювання експериментальної інсулінорезистентності у щурів : інформ. лист МОЗ України / А. Л. Загайко, Т. О. Брюханова, А. І. Шкапо // *Український центр наукової медичної інформації та патентоліцензійної роботи (Укрпатентінформ).* – К., 2015. – № 86–2015. – 7 с.
6. Колб, В. *Справочник по клинической химии* / В. Колб, В. Камышников. – Мн, 1982. – 241 с.
7. Ковалева, О. *Диагностика эндотелиальной функции, оценка вазоактивного пула оксида азота* / О. Ковалева, Т. Горбач, Г. Демиденко. – К., 2009. – 19 с.
8. The impact of hydroxycitric acid on the lipid metabolism profile under experimental insulin resistance syndrome of Syrian hamsters / A. Zagayko, A. Shkapo, V. Fylymonenko, T. Briukhanova // *Ukr. Biochem. J.* – 2016. – Vol. 88, Issue 3. – P. 78–82. doi: 10.15407/ubj88.03.078
9. Bondonno, C. P. Flavonoid-rich apples and nitrate-rich spinach augment nitric oxide status and improve endothelial function in healthy men and women : a randomized controlled trial / C. P. Bondonno // *Free Radical Biol. and Med.* – 2012. – Vol. 52, Issue 1. – P. 95–102. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.028

10. Jia, G. Endothelial dysfunction potentially interacts with impaired glucose metabolism to increase cardiovascular risk / G. Jia, J. Sowers // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 64, Issue 6. – P. 1192–1193. doi: 10.1161/hypertensionaha.114.04348
11. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase / B. Davis, Z. Xie, B. Viollet, M. Zou // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55, Issue 2. – P. 496–505. doi: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05–1064
12. Aguirre, L. Beneficial effects of quercetin on obesity and diabetes / L. Aguirre // *Open Nutraceuticals J.* – 2011. – Vol. 4, Issue 1. – P. 189–198. doi: 10.2174/1876396001104010189
13. Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice / S. Jeong, M. Kang, H. Choi, J. Kim // *Nutrition Res. and Practice*. – 2012. – Vol. 6, Issue 3. – 201 p. doi.org/10.4162/nrp.2012.6.3.201
14. Fructose induced leptin dysfunction and improvement by quercetin and rutin in rats / L. Jian-Mei, W. Chuang, H. Qing-Hua, K. Ling-Dong // *Chinese J. of Natural Medicines*. – 2008. – Vol. 6, Issue 6. – P. 466–473. doi: 10.1016/s1875–5364(09)60038–8

REFERENCES

1. Eringa, E. C., Serne, E. H., Meijer, R. I., Schalkwijk, C. G., Houben, A. J. H. M., Stehouwer, C. D. A., van Hinsbergh, V. W. M. (2013). Endothelial dysfunction in (pre)diabetes: Characteristics, causative mechanisms and pathogenic role in type 2 diabetes. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 14 (1), 39–48. doi: 10.1007/s11154–013–9239–7
2. Mudau, M., Genis, A., Lochner, A., Strijdom, H. (2012). Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovascular Journal of Africa*, 23 (4), 222–231. doi: 10.5830/cvja–2011–068
3. Zagaiko, A. L., Shkapo, A. I., Briukhanova, T. O. (2016). *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal – Ukrainian biopharmaceutical journal*, 3, 75–79.
4. Zagaiko, A. L., Briukhanova, T. O. (2016). *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal – Ukrainian biopharmaceutical journal*, 5, 37–42.
5. Zagaiko, A. L., Briukhanova, T. O., Shkapo, A. I. (2015). *Modyfikatsiia metodu modeliuвання eksperymentalnoi insulinorezystentnosti u shchuriv*. Kyiv, 85–2015, 7.
6. Kolb, V., Kamyshnikov, V. (1982). *Spravochnik po klinicheskoi khimii*. Minsk, 366.
7. Kovaleva, O., Gorbach, T., Demydenko, G. (2009). *Diagnostika endotelialnoi funktsii – otcenka vazoaktivnogo pula oksida azota*. Kiev, 19.
8. Zagayko, A. L., Shkapo, A. I., Fylymonenko, V. P., Briukhanova, T. O. (2016). The impact of hydroxycitric acid on the lipid metabolism profile under experimental insulin resistance syndrome of syrian hamsters. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 88 (3), 78–82. doi: 10.15407/ubj88.03.078
9. Bondonno, C. P., Yang, X., Croft, K. D., Considine, M. J., Ward, N. C., Rich, L., Hodgson, J. M. (2012). Flavonoid-rich apples and nitrate-rich spinach augment nitric oxide status and improve endothelial function in healthy men and women: a randomized controlled trial. *Free Radical Biology and Medicine*, 52 (1), 95–102. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.028
10. Jia, G., Sowers, J. R. (2014). Endothelial Dysfunction Potentially Interacts With Impaired Glucose Metabolism to Increase Cardiovascular Risk. *Hypertension*, 64 (6), 1192–1193. doi: 10.1161/hypertensionaha.114.04348
11. Davis, B. J., Xie, Z., Viollet, B., Zou, M.–H. (2006). Activation of the AMP-Activated Kinase by Antidiabetes Drug Metformin Stimulates Nitric Oxide Synthesis In Vivo by Promoting the Association of Heat Shock Protein 90 and Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Diabetes*, 55 (2), 496–505. doi: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05–1064
12. Aguirre, L. (2011). Beneficial Effects of Quercetin on Obesity and Diabetes. *The Open Nutraceuticals Journal*, 4 (1), 189–198. doi: 10.2174/1876396001104010189
13. Jeong, S.–M., Kang, M.–J., Choi, H.–N., Kim, J.–H., Kim, J.–I. (2012). Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice. *Nutrition Research and Practice*, (3), 201. doi: 10.4162/nrp.2012.6.3.201
14. Li, J.–M., Wang, C., Hu, Q.–H., Kong, L.–D. (2008). Fructose Induced Leptin Dysfunction and Improvement by Quercetin and Rutin in Rats. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 6 (6), 466–473. doi: 10.1016/s1875–5364(09)60038–8

Відомості про авторів:

Загайко А. Л., д-р біол. наук, професор, завідувач кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: andrey.zagayko@gmail.com. ORCID – orcid.org/0000-0002-2226-976X

Брюханова Т. О., асистент кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет. E-mail: tatiana.briukhanova@gmail.com.

ORCID – orcid.org/0000-0002-8042-9063

Шкапо А. І., асистент кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет. E-mail: shkapo.a@mail.com.

ORCID – orcid.org/0000-0003-0475-1621

Information about authors:

Zagayko A. L., Doctor of Biological Sciences, professor, Head of the Department of Biological Chemistry, National University of Pharmacy.

E-mail: andrey.zagayko@gmail.com. ORCID – http://orcid.org/0000-0002-2226-976X

Briukhanova T. O., assistant of the department of Biological Chemistry, National University of Pharmacy. E-mail: tatiana.briukhanova@gmail.com.

ORCID – orcid.org/0000-0002-8042-9063

Shkapo A. I., assistant of the Department of Biological Chemistry, National University of Pharmacy. E-mail: shkapo.a@mail.com.

ORCID – orcid.org/0000-0003-0475-1621

Сведения об авторах:

Загайко А. Л., д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: andrey.zagayko@gmail.com. ORCID – http://orcid.org/0000-0002-2226-976X

Брюханова Т. А., ассистент кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: tatiana.briukhanova@gmail.com. ORCID – orcid.org/0000-0002-8042-9063

Шкапо А. И., ассистент кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет. E-mail: shkapo.a@mail.com.

ORCID – orcid.org/0000-0003-0475-1621

Рекомендовано д. біол. н., професором Л. М. Малюштан

Надійшла до редакції 22.06.2017 р.