

УДК 615.322:615.451.1:616.379

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.8>

## ВПЛИВ НОВОЇ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА ФОРМУВАННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ГЛЮКОЗНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ЩУРІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

**Кононенко Надія Миколаївна,**  
доктор медичних наук, професор,  
завідувачка кафедри нормальної та патологічної фізіології  
Національного фармацевтичного університету  
ORCID: 0000-0002-3850-6942

**Танська Марія Сергіївна,**  
аспірантка кафедри нормальної та патологічної фізіології  
Національного фармацевтичного університету  
ORCID: 0000-0002-9574-9713

Українські ендокринологи зазначають, що Україна належить до країн з найвищим рівнем захворюваності на цукровий діабет, при цьому на цукровий діабет першого типу хворіють близько 10 % пацієнтів, а решта 90 % осіб мають цукровий діабет другого типу. Розвиток ускладнень тісно пов'язаний з основними факторами цукрового діабету 2-го типу, як-от гіперглікемія, інсулінорезистентність та оксидативний стрес. Провідну роль у патогенезі судинних ускладнень відіграють порушення функції ендотелію – ендотеліальна дисфункція. На цей час відсутні безсумнівні докази ефективності більшості груп пероральних цукрознижувальних засобів щодо зменшення ризику діабетичних макро- та мікроангіопатій, до того ж багато з них мають небажані побічні ефекти та зниження терапевтичної активності при тривалому застосуванні. Це свідчить про актуальність пошуку та розширення номенклатури нових антидіабетичних засобів, які б характеризувалися високими антигіперглікемічними властивостями та профілактичною дією щодо ускладнень. Досліджено вплив нової фітокомпозиції на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот (L-аргінін, таурин, гліцин) на формування ендотеліальної дисфункції та стан глікозного гомеостазу в щурів за експериментальної інсулінорезистентності. На моделі інсулінорезистентності, викликаній дексаметазоном, встановлено, що фітокомпозиція в дозі 100 мг/кг чинить виражену антигіперглікемічну дію, яка реалізується, згідно з отриманими результатами, за рахунок здатності покращувати чутливість периферичних тканин до дії інсуліну, чим зменшувати прояви інсулінорезистентності. Застосування фітокомпозиції в ефективній терапевтичній дозі зменшувало ендотеліальну дисфункцію, що підтверджувалося зниженням вмісту NO та цитруліну і підвищенням концентрації аргініну. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого вивчення нової фітокомпозиції як перспективного лікарського засобу для корекції інсулінорезистентних станів з ефективним відновленням функції ендотелію й уповільненням прогресування хвороби.

**Ключові слова:** інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція, журавлина, амінокислоти.

### **Kononenko Nadiia, Tanska Mariia. Effect of a new phytocomposition on the formation of endothelial dysfunction and glucose homeostasis in rats in experimental insulin resistance**

Ukrainian endocrinologists note that Ukraine is among the countries with the highest incidence of diabetes mellitus, with type 1 diabetes mellitus affecting about 10 % of patients and the remaining 90 % of individuals having type 2 diabetes mellitus. The development of complications is closely related to the main factors of type 2 diabetes mellitus: such as hyperglycemia, insulin resistance and oxidative stress. The leading role in the pathogenesis of vascular complications is played by endothelial dysfunction – endothelial dysfunction. Currently, there is no undoubted evidence of the effectiveness of most groups of oral antidiabetic agents in reducing the risk of diabetic macro- and microangiopathies, in addition, many of them have undesirable side effects and reduced therapeutic activity with prolonged use. This indicates the relevance of searching and expanding the nomenclature of new antidiabetic agents, which would be characterized by high antihyperglycemic properties and preventive effect on complications. The effect of a new phytocomposition based on the polyphenolic extract of cranberry leaves and amino acids (L arginine, taurine, glycine) on the formation of endothelial dysfunction and the state of glucose homeostasis in rats with experimental insulin resistance was studied. On the model of insulin resistance induced by dexamethasone it was established that phytocomposition in the dose of 100 mg/kg has a pronounced antihyperglycemic effect, which is realized, according to the results obtained, due to its ability to improve the sensitivity of peripheral tissues to the action of insulin, and thus, to reduce the manifestations of insulin resistance. Application of phytocomposition in an effective therapeutic dose reduced endothelial dysfunction, which was confirmed by a decrease in the content of NO and citrulline and an increase in the concentration of arginine. The obtained results substantiate the expediency of further study of the new phytocomposition as a promising drug for correction of insulin-resistant states with effective restoration of endothelial function and slowing the progression of the disease.

**Key words:** insulin resistance, endothelial dysfunction, cranberries, amino acids.

**Вступ.** Актуальність проблеми зумовлена масштабністю поширеності цукрового діабету (далі – ЦД). Міжнародна діабетична федерація (IDF) зазначила кількість 366 млн людей з цукровим діабетом (6,3 % населення) [1, с. 8–17]. Захворюваність на ЦД давно досягла масштабів пандемії з величезними людськими, соціальними й економічними втратами. До того ж цей показник щорічно збільшується у всіх країнах на 5–7 %, а кожні 12–15 років – подвоюється. Серед населення країн Європи, що близькі до України за етнічними та іншими ознаками, ЦД виявляється у 4–6 % мешканців, що можна пояснити більш високим рівнем соціального та медичного забезпечення. Експерти IDF прогнозують, що до 2030 року за теперішнього способу життя таких пацієнтів стане 552 млн, до 2045 року кількість потенційних пацієнтів із ЦД може зрости до 700 млн осіб [1, с. 8–17]. Українські ендокринологи зазначають, що Україна належить до країн з найвищим рівнем захворюваності на ЦД, при цьому перший тип (далі – ЦД 1-го типу) мають близько 10 % пацієнтів, а в решти 90 % осіб цукровий діабет другого типу (далі – ЦД 2-го типу).

Розвиток ускладнень тісно пов'язаний з основними факторами ЦД 2-го типу, як-от гіперглікемія, інсулінорезистентність та оксидативний стрес. Водночас провідну роль у патогенезі судинних ускладнень відіграють порушення функції ендотелію – ендотеліальна дисфункція (далі – ЕД). Функція ендотелію у фізіологічному стані пов'язана з продукуванням оксиду азоту (NO) і простагліцину та спрямована на зниження судинного тону, обмеження запальних реакцій за рахунок зниження адгезії лейкоцитів, збереження адекватної проникності судин для макромолекул і клітин крові, гальмування адгезії та агрегації тромбоцитів, а також на обмеження активації коагуляційних механізмів у каскадах взаємодій тромбомодулін / протеїн С, гепарин / антитромбін і плазміноген / плазмін. Ендотеліальна клітина конститутивно продукує NO з L-аргініну за рахунок ферменту – ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS). Треба зауважити, що чимало патологічних станів і захворювань сприяють розвитку дефіциту L-аргініну (серцево-судинні захворювання, ЦД, ожиріння, хронічний стрес тощо) та пригніченню активності eNOS. Основним негативним наслідком дефіциту аргініну в організмі є зниження продукції NO, що зумовлює виникнення ЕД. Так, внесення L-аргініну як донатора NO до схеми терапії пацієнтів з ожирінням, ЦД, кардіоваскулярною й неврологічною патологією

тощо сприятиме ефективнішому відновленню функції ендотелію й уповільненню прогресування хвороби [2, с. 350–352].

Гліцин є заміною амінокислотою і в здорових молодих людей при повноцінному харчуванні надходить до організму та синтезується у достатніх кількостях. Однак у хворих на ЦД, як правило, спостерігається дефіцит гліцину в крові. Механізм лікувальної дії гліцину пов'язаний насамперед з його дією як сигнальної молекули, що впливає на два види важливих рецепторів: гліцин є агоністом стрихнін-чутливих гліцинових рецепторів (GlyR) і коагоністом глутаматних NMDA-рецепторів (NMDAR). Гліцинові рецептори локалізовані не тільки в нервових клітинах, а й в імунних, ендотеліальних та інсулінпродукувальних клітинах підшлункової залози [3, с. 11–27]. Не менш вагоме значення має метаболічна дія гліцину. Зокрема, він бере участь у синтезі ключового компонента антиоксидантного захисту клітин – глутатіону. Гліцин перешкоджає глюкозозалежній індукції автокаталітичних процесів: збільшує секрецію інсуліну й знижує глюконеогенез у печінці, що має сприяти нормалізації метаболізму на ранніх етапах захворювання.

Сірковмісна амінокислота таурин знижує рівень глюкози в крові, покращує чутливість до інсуліну, знижує рівень холестерину.

Наразі відсутні безсумнівні докази ефективності більшості груп пероральних цукрознижувальних засобів щодо зменшення ризику діабетичних макро- та мікроангіопатій, до того ж багато з них мають небажані побічні ефекти та зниження терапевтичної активності при тривалому застосуванні [4, с. 1207–1222]. Це свідчить про актуальність пошуку й розширення номенклатури нових антидіабетичних засобів, які б характеризувалися високими антигіперглікемічними властивостями та профілактичною дією щодо ускладнень.

Враховуючи мультифакторність патогенезу ЦД 2-го типу та його ускладнень, доцільним і перспективним є застосування в комплексній терапії захворювання лікарських рослин та препаратів на їх основі з антигіперглікемічними й іншими фармакологічними властивостями. Лікарські рослини добре поєднуються з антидіабетичними засобами, посилюючи їх терапевтичний ефект, покращують чутливість тканин до інсуліну, активізують репаративні процеси в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози на тлі відсутності токсичності та ризику негативних побічних реакцій при тривалому застосуванні. Використання лікарських рослин з гепато-, гастро-, кардіо- й нефропротек-

торними властивостями також є важливим доповненням до фармакотерапії ЦД 2-го типу та виявів метаболічного синдрому.

Нині відомо багато лікарських рослин, які використовують у нетрадиційній медицині багатьох країн світу для лікування ЦД 2-го типу, проте перелік офіційних антидіабетичних засобів на їх основі недостатній, а в Україні обмежений лише рослинними зборами «Арфазетин», «Садифіт», «Стулки квасолі» та «Пагони чорниці», що стало обґрунтуванням розробки й фармакологічного вивчення сухого екстракту з листя журавлини.

Журавлина завдяки багатому хімічному складу листя, зокрема наявності біофлавоноїдів (антоціани, лейкоантоціани, катехіни, флавоноли, фенелокислоти), має широкий спектр фармакологічних властивостей, що й зумовило дослідження антидіабетичної дії сухого екстракту з листя журавлини.

Вищеперераховане свідчить про доцільність створення та вивчення в Національному фармацевтичному університеті комбінованого лікарського засобу, який містить екстракт з листя журавлини та комплекс амінокислот для профілактики й лікування ЦД 2-го типу та метаболічного синдрому.

**Мета статті** – дослідити вплив нової фітокомпозиції на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот (L-аргінін, таурин, гліцин) на формування ендотеліальної дисфункції і стан глюкозного гомеостазу в щурів за експериментальної інсулінорезистентності.

**Методи дослідження.** Дослідження проведено на 40 білих 18-місячних щурах-самцях масою 280–300 г, яких утримували в стандартних умовах віварію Національного фармацевтичного університету. Усі маніпуляції з тваринами проведені з дотриманням правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і наукових цілей (Страсбург, 1986 р).

Для відтворення первинної інсулінорезистентності використовували стероїдну модель шляхом підшкірного введення щурам синтетичного глюкокортикоїду дексаметазону (Дексаметазон-KRKA, виробництва KRKA, Словенія) в дозі 0,125 мг/кг протягом 13 діб [5, с. 56–58].

Сухий спиртовий екстракт з листя журавлини великоплідної з додаванням амінокислот отримано на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету під керівництвом

професора Кошового О. М. Вибір екстрагенту для одержання екстракту здійснювали експериментальним шляхом. Експериментально встановлено, що використання 50 % спирту в співвідношенні 1:10 (з урахуванням коефіцієнта поглинання екстрагенту) має найбільший вихід сухого екстракту з листя журавлини великоплідної та кількісний вміст гідроксикоричних кислот 12,23 % та флавоноїдів 4,01 %, які й відповідають за гіпоглікемічну дію. Наведене співвідношення є достатнім для одержання засобу для корекції інсулінорезистентних станів й оптимальним у технологічному плані з погляду одержання заявленого засобу в промислових умовах та раціонального використання спирту. Листя журавлини великоплідної подрібнювали до розміру часток 1–3 мм та трикратно екстрагували 50 % розчином спирту етилового в загальному співвідношенні 1:10 за кімнатної температури протягом доби. Витяги об'єднували, очищали шляхом відстоювання протягом доби за кімнатної температури та відокремлювали надосадову рідину шляхом фільтрування, після чого додавали аргінін, таурин і гліцин у трикратній еквімолярній кількості відносно загальної суми фенольних сполук в екстракті, настоювали добу та упарювали до сухого екстракту.

В одержаному сухому екстракті з листя журавлини великоплідної міститься не менш ніж 10 % фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту, не менш ніж 5 % гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту та не менш ніж 2 % флавоноїдів у перерахунку на рутин.

Референтним препаратом обрано фітозбір «Арфазетин» (розсипна пачка по 75 г, ПрАТ «Ліктрави», Україна). Вибір збору «Арфазетин» зумовлений тим, що нині на фармацевтичному ринку України це єдиний препарат рослинного походження з протидіабетичною активністю. До складу збору входять пагінці чорниці (20 %), лушпинки плодів квасолі звичайної (20 %), коренвище з корінням ехінопанаксу високого (заманіхи) (15 %), плоди шипшини (15 %), трава хвощу польового (10 %), трава звіробою (10 %), квітки ромашки (10 %). Дозу препарату порівняння розраховували, зважаючи на коефіцієнти видової стійкості людини та щурів, яка становила 18 мл/кг.

Використовували такі групи тварин: 1 група – інтактний контроль (ІК); 2 група – тварини контрольної патології (КП); 3 група – тварини, яким на тлі патології вводили фітокомпозицію (ФК) у дозі 100 мг/кг, 4 група – тварини, яким на тлі патології вводили фітозбір «Арфазетин».

Стан глюкозного гомеостазу тварин на тлі модельної патології оцінювали за рівнем базальної глікемії та базальної інсулінемії [6, с. 398–400].

Концентрацію глюкози в сироватці крові визначали натще з використанням глюкозооксидазного методу за допомогою глюкометра One touch ultra easy (виробництва LifeScan, Johnson&Johnson, США).

Концентрацію інсуліну в сироватці крові визначали натще імуноферментним методом з використанням стандартного набору реактивів DRG (виробництва Німеччини).

Показник інсулінорезистентності (індекс НОМА-IR) розраховували, з огляду на показники глюкози та інсуліну в крові тварин натще з використанням алгоритму НОМА [6, с. 400; 7, с. 412–419].

Вплив досліджуваної ФК на показники NO-синтазної системи оцінювали за вмістом нітритів та нітратів ( $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ), аргініну, цитруліну. Вміст аргініну й цитруліну визначали фотометричними методами з використанням стандартних наборів реактивів. Для оцінки рівня ендogenous NO визначали вміст нітритів у сироватці крові спектрофотометрично [8, с. 24–27] за допомогою реактиву Грісса.

Статистичну обробку результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням пакетів Excel та Statistica 6.0 for Windows. Для визначення вірогідних відмінностей між дослідними групами застосовували критерій Н'юмена-Кейлса та тест Мана-Уїтні. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження.** Відомо, що високі дози глюкокортикоїдів можуть призводити до порушення секреторної функції  $\beta$ -клітин та розвитку інсулінорезистентності, які в нашому дослідженні проявлялися вираженою гіпергліке-

мією (достовірне зростання рівня глюкози у 2,13 раза проти ІК) та гіперінсулінемією (достовірне збільшення рівня інсуліну в 1,68 разів проти ІК) на 14 добу (табл.). Щоб підтвердити порушення вуглеводного обміну на тлі модельної патології, ми розраховали індекс ІР, який достовірно зростає у 2,1 раза, як порівняти з ІК, що свідчило про формування у тварин ІР – ключової патогенетичної ланки ЦД 2-го типу (табл.). Уведення ФК в дозі 100 мг/кг піддослідним тваринам протягом двох тижнів супроводжувалось достовірним зниженням усіх досліджуваних показників. Зокрема, рівень глюкози зменшувався в 1,9 раза відносно тварин групи КП (табл. 1).

ФК гальмувала зростання гіперінсулінемії, характерної для цієї патології, що підтверджувалось достовірним зниженням базальної інсулінемії на 35 %, як порівняти зі значеннями групи КП (табл.).

Достовірне зниження індексу НОМА-IR на 45 % у групі тварин, що отримували досліджувану фітокомпозицію, свідчило про підвищення чутливості периферичних тканин до дії інсуліну (табл.).

За антигіперглікемічною дією фітокомпозиція перевищувала дію препарату порівняння збору «Арфазетин», який зменшував рівень глюкози в сироватці крові щурів в 1,5 раза, базальної інсулінемії на 28 %, як порівняти з КП.

Введення шурам дексаметазону супроводжувалось розвитком патологічних змін показників NO-синтазної системи (табл.): достовірно підвищувався вміст NO та цитруліну, тоді як концентрація аргініну знижувалася в 1,5 раза. Така динаміка змін зумовлена формуванням у тварин групи КП синдрому ІР, який характеризується розвитком гіперглікемії та гіперінсуліемії (табл.). Інсулін є потужним індуктором eNOS, активує надходження аргініну до клітин, чим стимулює продукцію NO. Гіперглікемія опосередковувала

Таблиця 1

**Вплив нової фітокомпозиції на показники глюкозного гомеостазу та NO-синтазної системи за експериментальної інсулінорезистентності в щурів (n=10,  $\bar{X} \pm S_x$ )**

Групи тварин	Показники					
	Базальна глікемія, ммоль/л	Базальна інсулінемія, пмоль/л	НОМА-IR	$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ , ммоль/л	Аргінін, ммоль/л	Цитрулін, ммоль/л
ІК	6,56±0,2	95,52±2,6	1,89	122,2±1,2	64,4±0,6	41,3±0,8
КП	14,03±0,4*	161,03±2,4*	3,90*	196,5±1,1*	39,1±0,4*	78,6±0,9*
ФК, 100 мг/кг	7,30±0,2**/#	104,67±1,8**	2,14**	130,7±0,9**	60,9±0,4**	50,1±0,7**
Арфазетин, 80 мл/кг	9,20±0,3***	116,22±2,1**/**	2,30**	175,9±0,9*	48,6±0,6*	69,1±1,3*

Примітки:

\* – відмінності статистично значущі щодо значень групи ІК ( $p \leq 0,05$ );

\*\* – відмінності статистично значущі щодо значень групи КП ( $p \leq 0,05$ ).

гіперпродукцію NO шляхом експресії індукційної NO-синтази й утворення активних форм кисню. Це, зі свого боку, призводило до утворення пероксинітриту, що супроводжувалося розвитком ЕД. Зростання вмісту NO стимулювало експресію патологічної форми циклооксигенази 2 (ЦОГ-2). ЦОГ-2 є попередником утворення тромбоксану A<sub>2</sub>, який має потужні вазоконстрикторні властивості і є антагоністом NO. Збільшення вмісту глюкози корелює зі зростанням утворення вільних радикалів, які, пошкоджуючи ліпідні та білкові компоненти структури клітин, сприяють накопиченню токсичних ліпопероксидів. Відбувається дисбаланс антиоксидантно-прооксидантних факторів у бік зменшення вмісту антиоксидантів. Відповідно до збільшення продукції оксиду нітрогену зростає і вміст цитруліну, який нарівні з NO є продуктом реакції взаємодії аргініну з ферментом NO-синтази.

Введення досліджуваної ФК супроводжувалося позитивним впливом на глікемічний профіль сироватки крові шурів (табл.), що виразилося в достовірному зменшенні виразності гіперглікемії та гіперінсулінемії. Водночас ФК виразно зменшувала рівень оксиду азоту на 33,5 % та цитруліну на 36 % і підвищувала рівень аргініну на 56 % відносно групи КП (табл). За впливом на вищезазначені показники ФК значно перевищувала дію препарату порівняння.

Отже, аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок, що на моделі дексаметазонової інсулінорезистентності досліджувана ФК поліпшує чутливість периферичних тканин до дії інсуліну та в дозі 100 мг/кг виявляє антигіперглікемічну дію, позитивно впливає на маркери NO-синтазної системи, вираженість яких перевищує ефект відомого полікомпонентного антидіабетичного рослинного збору «Арфазетин».

#### Висновки.

1. На моделі інсулінорезистентності, викликаній дексаметазоном встановлено, що фітокомпозиція в дозі 100 мг/кг чинить виражену антигіперглікемічну дію, яка реалізується, згідно з отриманими результатами, за рахунок його здатності покращувати чутливість периферичних тканин до дії інсуліну, чим зменшувати вияви інсулінорезистентності.

2. Застосування фітокомпозиції в ефективній терапевтичній дозі зменшує ендотеліальну дисфункцію, що підтверджувалося зниженням вмісту NO та цитруліну й підвищенням концентрації аргініну.

3. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого вивчення нової фітокомпозиції як перспективного лікарського засобу для корекції інсулінорезистентних станів з ефективним відновленням функції ендотелію й уповільненням прогресування хвороби.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Kozak B. M. International Diabetes Federation (IDF) highlights growing global impact of diabetes in 5th edition of the Diabetes Atlas. *Journal of Diabetes*. 2012. Vol. 4. P. 8–17.
2. Bloomgarden Z.J. Diabetes and branched-chain amino acids: What is the link? *Diabetes*. 2018. № 10 (5). P. 350–352. Doi: 10.1111/1753-0407.12645.
3. Adeva-Andany M., Souto-Adeva G., Ameneiros-Rodríguez E. Insulin resistance and glycine metabolism in humans. *Amino Acids*. 2018. 50 (1). P. 11–27. Doi: 10.1007/s00726-017-2508-0.
4. Kanat, M. Treatment of prediabetes. *Diabetes*. 2015. Vol.6, № 12. P. 1207–1222.
5. Вавілова Л. Л., Крячок Т. А., Талаєва Т. В. Моделювання інсулінорезистентності та комплексу метаболічних порушень за допомогою дексаметазону. *Фізіологічний журнал*. 2009. Т. 55, № 3. С. 56–58.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / [за ред.: член-кор. АМН України О. В. Стефанова]. Київ : Авіцена, 2001 р. С. 398–400.
7. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985. Vol. 28, № 3. P. 412–419.
8. Belenichev I.F., Gorbacheva S.V., Bukhtiyarova N.V. The Thiol-Disulfide Balance and the Nitric Oxide System in the Brain Tissue of Rats Subjected to Experimental Acute Impairment of Cerebral Blood Flow: The Therapeutic Effects of Nootropic Drugs. *Neurochemical Journal*. 2014. Vol. 8, № 1. P. 24–27.

#### REFERENCES

1. Kozak B. M. (2012). International Diabetes Federation (IDF) highlights growing global impact of diabetes in 5th edition of the Diabetes Atlas. *Journal of Diabetes*, Vol. 4, 8–17.
2. Bloomgarden Z.J. (2018). Diabetes and branched-chain amino acids: What is the link? *Diabetes*, 10 (5), 350–352. Doi: 10.1111/1753-0407.12645.
3. Adeva-Andany M., Souto-Adeva G., Ameneiros-Rodríguez E. (2018). Insulin resistance and glycine metabolism in humans. *Amino Acids*, 50 (1), 11–27. Doi: 10.1007/s00726-017-2508-0.
4. Kanat, M. (2015). Treatment of prediabetes. *Diabetes*, 6 (12), 1207–1222.
5. Vavilova L.L., Kriachok T.A., Talaieva T.V. (2009). Modeliuvannia insulino rezystentnosti ta kompleksu metabolichnykh porushen za dopomohoiu deksametazonu. *Fiziologichnyi zhurnal*, 55 (3), 56–58 [in Ukrainian].

6. Preclinical research of drugs: method. Recommendations (2001) ed.: Corresponding Member AMS of Ukraine O. V. Stefanova, Kiev, Avicenna, 528 P [in Ukrainian].

7. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. (1985)/ Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, *Diabetologia*, 28 (3), P. 412–419.

8. Belenichev I.F., Gorbacheva S.V., Bukhtiyarova N.V. (2014). The Thiol-Disulfide Balance and the Nitric Oxide System in the Brain Tissue of Rats Subjected to Experimental Acute Impairment of Cerebral Blood Flow: The Therapeutic Effects of Nootropic Drugs. *Neurochemical Journal*, 8 (1), 24–27.