

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВПЛИВ АНТАГОНІСТА NMDA-РЕЦЕПТОРІВ НА ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ У СИРІЙСЬКИХ ЗОЛОТАВИХ ХОМ'ЯЧКІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ*

Брюханова Т. О.¹, Литкін Д. В.², Загайко А. Л.³, Бондарева А. В.¹

¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

³ Медичний центр фізичної реабілітації та спортивної медицини «Кінезіо»,
Харків, Україна

tatiana.briukhanova@gmail.com

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) був і залишається найбільш поширеною ендокринною патологією, наслідки якої призводять до суттєвого зростання показників передчасної смертності у всьому світі [1]. Слід зазначити, що ситуація у сфері охорони здоров'я, що склалась за останній рік — пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), лише підтверджує значущість ЦД, оскільки вже доведений взаємозв'язок між ускладненнями та показниками летальності пацієнтів із COVID-19, які мають зазначене ендокринне порушення [2–4].

Не зважаючи на доволі широкий арсенал антидіабетичних лікарських засобів, питання пошуку та дослідження нових ефективних та безпечних засобів для терапії ЦД залишається надзвичайно актуальним [1]. Останнє обумовлено низкою причин, серед яких неможливість досягти цільових

рівнів глікемії; необхідність застосування комбінованої терапії, яка знижує комплаєнс та обтяжує пацієнта з економічної точки зору; погана переносимість терапії тощо.

Відомо, що у патогенезі ЦД та асоційованих патологій має місце порушення практично всіх метаболічних ланок, в тому числі — збільшення продукції ендогенного глутамату, який викликає гіперстимуляцію рецепторів глутамату, що селективно зв'язують N-метил-D-аспаргати (NMDAR), які локалізовані не лише у нервовій системі, а і за її межами, зокрема — у острівцевій частині підшлункової залози [5–6]. Надмірна стимуляція NMDAR у пацієнтів із ЦД розглядалась як одна із причин виникнення діабетичної нейро- та нефропатії [7–8]. Проте дослідження останніх років свідчать про можливу роль гіперстимуляції NMDAR у порушенні глюкозо-стимулю-

* Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 12.07.2021.

ваної секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози, що може розглядатись як нова терапевтична мішень для антидіабетичних засобів. Антагоністи NMDAR широко застосовуються у терапії неврологічних порушень, проте їх використання як гіпоглікемічних засобів практично не вичалось [9–10].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведене на 90 сирійських золотавих хом'ячках-самцях (*Mesocricetus auratus*) віком 3 місяці масою 150–170 г, яких утримували в стандартних для даного виду тварин умовах (температура 18–25°C, відносна вологість повітря $55 \pm 10\%$, 12:12 годинний цикл день-ніч) на базі віварію НФаУ [11] згідно Директиви 2010/63/ЄС «Про захист тварин, що використовуються в наукових цілях» (Протокол Комісії з біоетики № 4 від 02.10.2020 р.) [12].

Відповідно до мети експерименту тварин було рандомізовано на 9 експериментальних груп (по 10 тварин у кожній):

- інтактні тварини (здорові тварини, що отримували стандартну дієту);
- дієтоіндукований ЦД (тварини, яким моделювали експериментальну інсулінорезистентність за допомогою гіперкалорійної дієти);
- дієта + стрептозотоцин-індукований ЦД (тварини, яким моделювали цукровий діабет 2 типу за допомогою гіперкалорійної дієти та ін'єкцій стрептозотозину);
- дієтоіндукований ЦД + метформін (тварини, яких на фоні ІР лікували метформіном);
- дієтоіндукований ЦД + мемантин (тварини, яких на фоні ІР лікували мемантином);
- дієтоіндукований ЦД + метформін + мемантин (тварини, яких на фоні ІР лікували комбінацією метформіну та мемантину);
- дієта + стрептозотоцин-індукований ЦД + метформін (тварини, яких на фоні ЦД лікували метформіном);
- дієта + стрептозотоцин-індукований ЦД + мемантин (тварини, яких на фоні ЦД лікували мемантином);

Метою нашої роботи було експериментальне дослідження впливу антагоністу NMDAR мемантину на показники вуглеводного та ліпідного обміну за модельованого цукрового діабету та синдрому інсулінорезистентності (ІР) у сирійських золотавих хом'ячків.

- дієта + стрептозотоцин-індукований ЦД + метформін + мемантин (тварини, яких на фоні ЦД лікували комбінацією метформіну та мемантину).

Використовували експериментальну комбіновану (висококалорійна дієта + стрептозотоцин) модель ЦД для уточнення потенційних механізмів антидіабетичної дії мемантину за умов загибелі острівцевої частини підшлункової залози, зокрема — β -клітин, оскільки у пацієнтів з ЦД 2 типу на термінальних стадіях захворювання мають місце функціональні та структурні порушення підшлункової залози, наслідком чого є зменшення синтезу та секреції інсуліну. Зважаючи на те, що експериментальні патології були дієтоіндукованими, динаміка змін маси тіла тварин була наступною: у тварин, яким моделювали дієтоіндукований ЦД, маса тіла зросла на 18,9–23,0% та суттєво не відрізнялась між групами; у тварин із дієта + стрептозотоцин-індукованим ЦД маса тіла зросла на 16,7–20,3%.

Для відтворення експериментального дієтоіндукованого ЦД раціон тварин заміщувався на гіперкалорійну дієту (490 ккал/100 г, 37% — жири, 29% — фруктоза) впродовж 6 тижнів [13–15]. Перед початком дослідження визначили рівень базальної глікемії для виключення тварин зі спонтанною гіперглікемією; через 4 тижні модифікованого раціону аналіз повторювали, до подальшого експерименту включали тварин з рівнем глюкози натще вище ніж 6,2 ммоль/л. Експериментальний стан, подібний до ЦД 2 типу, у тварин індукували шляхом поєднання аналогічної гіперкалорійної дієти впродовж 6 тижнів з двократним внутрішньоочеревинним введенням розчину стрептозотозину в дозі

40 мг/кг маси тіла (Sigma, США) на 29 та 31 добу дослідження [13]. Раціон тварин інтактного контролю залишався незмінним (320 ккал/100 г, 12% — жири, ТУ.У15.7-2123600159-001; 2007).

Період лікування розпочинали з 5 тижня експерименту. Добові дози лікарських засобів для експериментальних тварин обчислені із урахуванням міжвидової різниці маси та площі поверхні тіла [16]. Протягом двох тижнів тваринам відповідних експериментальних груп щодня внутрішньошлунково за допомогою зонду вводили водні суспензії мемантину («Мема»[®], Teva[®]) в дозі 1 мг/кг маси тіла, метформіну («Глюкофаж»[®], Merck[®]) в дозі 50 мг/кг або їх комбінації. Тварини контрольних груп отримували лише розчинник. Через 24 години після останнього введення лікарського засобу проводили евтаназію тварин гуманним методом в CO₂-камері. З крові готували сироватку шляхом центрифугування при 1500 g впродовж 10 хвилин на рефрижераторній центрифугі Eppendorf 5702R (Eppendorf, Німеччина) [17].

Вміст глюкози, триацилгліцеридів (ТГ), загального холестеролу (ЗХС), холестеролу

ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ-ХС) та холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ-ХС) в сироватці крові хом'ячків визначали колориметрично за допомогою відповідних стандартних наборів реактивів (ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна) на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі MarLabPlus (BSI, Італія) [18]. Вміст інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартного набору реактивів «Hamster Insulin ELISA kit» (Bioassay Technology Laboratory, Китай) на пристрої для зчитування мікропланшетів Lab Analyt M201 (ТОВ «Лабораторія Гранум», Україна) [19]. Індекс інсулінорезистентності розраховували за алгоритмом НОМА із застосуванням калькулятора Оксфордського центру діабету, ендокринології та метаболізму [20]. Отримані результати наводили у вигляді середнього арифметичного значення (М) та стандартної помилки середнього (SEM). Для апостеріорного аналізу застосовували HSD-тест Тьюкі з рівнем значущості $p < 0,05$. Статистична обробка проведена із використанням базового пакету програми IBM SPSS Statistics 22 [21].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За умов експериментального відтворення модельних патологій у тварин відмічалися значуща гіперглікемія та гіперінсулінемія, на відміну від тварин групи інтактного контролю, у яких досліджувані показники відповідали межах фізіологічної норми. Референтний препарат метформін в дозі 50 мг/кг маси тіла очікувано призводив до помірної корекції глікемії, гіперінсулінемії та індексу НОМА-ІР, що відповідає фармакодинамічним властивостям метформіну, який покращує чутливість інсулінзалежних тканин до гормону (табл. 1).

За умов введення мемантину в дозі 1 мг/кг маси тіла хом'ячкам з дієтоіндукованим ЦД вірогідно зменшувався індекс НОМА-ІР в 1,14 разів відносно групи дієтоіндукованого ЦД ($p < 0,05$). Комбіноване застосування мемантину та метформіну протягом двох тижнів призводило до корекції обох показників глікемії та інсулінемії до рівня інтактного контролю. Разом з цим

за комбінації препаратів індекс НОМА-ІР був вірогідно менший на 14,63%, ніж за умов монотерапії метформіном ($p < 0,05$).

У хом'ячків групи «дієта + стрептозотцин-індукований ЦД + мемантин» індекс НОМА-ІР був помірно меншим за аналогічний показник в групі «дієта + стрептозотцин-індукований ЦД» (в 1,21 рази, $p < 0,05$). Введення обох досліджуваних препаратів в комбінації значно зменшувало рівень глюкози в крові на тлі ЦД на 43,36% ($p < 0,05$) й зменшувало вміст інсуліну в крові практично до рівня інтактного контролю. Індекс НОМА-ІР в цій групі істотно зменшувався й відрізнявся від аналогічного показника в референтній групі на 13,38% ($p < 0,05$ проти «дієта + стрептозотцин-індукований ЦД + метформін»).

Експериментально індуковані патології, дієтоіндукований ЦД та дієта + стрептозотцин-індукований ЦД, також призводили й до сталих змін в ліпідному профілі крові

**Вплив досліджуваних препаратів
на показники вуглеводного обміну за модельованих патологій**

Експериментальна група	Глюкоза, ммоль/л	Інсулін, пмоль/л	Індекс НОМА-IR
Інтактний контроль	4,86 ± 0,32	117,33 ± 6,01	2,13 ± 0,12
Дієтоіндукований ЦД	8,40 ± 0,56 ^c	201,55 ± 8,78 ^c	4,06 ± 0,17 ^c
Дієтоіндукований ЦД + метформін	5,77 ± 0,39 ⁱ	153,90 ± 7,23 ^{c, i}	2,88 ± 0,13 ^{c, i}
Дієтоіндукований ЦД + мемантин	7,95 ± 0,40 ^{c, im}	176,81 ± 7,72 ^c	3,56 ± 0,18 ^{c, i, im}
Дієтоіндукований ЦД + метформін + мемантин	5,02 ± 0,24 ⁱ	134,34 ± 4,69 ⁱ	2,46 ± 0,10 ^{c, i, im}
Дієта + стрептозотоцин-індукований ЦД	12,87 ± 0,76 ^{c, i}	171,43 ± 7,11 ^{c, i}	4,02 ± 0,19 ^c
Дієта + стрептозотоцин-індукований ЦД + метформін	8,84 ± 0,42 ^{c, d}	151,91 ± 5,44 ^c	3,14 ± 0,11 ^{c, d}
Дієта + стрептозотоцин-індукований ЦД + мемантин	11,34 ± 0,44 ^{c, dm}	150,64 ± 5,61 ^c	3,32 ± 0,15 ^{c, d}
Дієта + стрептозотоцин-індукований ЦД + метформін + мемантин	7,29 ± 0,51 ^{c, d}	136,87 ± 4,03 ^d	2,72 ± 0,10 ^{c, d, dm}

Примітки:

c — $p < 0,05$ відносно тварин групи «Інтактний контроль»;

i — $p < 0,05$ відносно тварин групи «Дієтоіндукований ЦД»;

im — $p < 0,05$ відносно тварин групи «Дієтоіндукований ЦД + метформін»;

d — $p < 0,05$ відносно тварин групи «Дієтоіндукований ЦД + стрептозотоцин»;

dm — $p < 0,05$ відносно тварин групи «Дієта + стрептозотоцин-індукований ЦД + метформін».

тварин, що виявлялися в істотній гіперліпідемії (табл. 2). Застосування метформіну викликало помірну корекцію гіперліпідемічних змін.

Під впливом монотерапії ком'ячків з ІР мемантином, значущі зміни торкалися лише фракцій ХС, зокрема вміст ЛПНЩ-ХС зменшувався на 30,66% ($p < 0,05$ проти групи «дієтоіндукований ЦД»). В свою чергу комбінована терапія ІР сприяла статистично значущому зменшенню всіх ліпідних маркерів: ТГ — на 53,32%, ЗХС — на 22,20%, ЛПНЩ-ХС — на 43,40%, відносно аналогічних показників в групі «дієтоіндукований ЦД» ($p < 0,05$). Рівень ЛПНЩ-ХС за комбінованої терапії був нижчий за відповідний показник в групі «дієта+стрептозотоцин-індукований ЦД + метформін» на 20,53% ($p < 0,05$). За умов експериментальної моделі «дієта + стрептозотоцин-індукований ЦД» відмічався більш виразний характер змін. На тлі лікування мемантином в дозі 1 мг/кг реєструвалося значуще зменшення сироваткового вмісту ЛПНЩ-ХС на 30,94% від-

носно групи «дієта + стрептозотоцин-індукований ЦД» ($p < 0,05$) і на 13,27% відносно групи «дієта + стрептозотоцин-індукований ЦД + метформін» ($p < 0,05$). Найбільш помітні коригувальні зміни ліпідного профілю сироватки крові тварин відмічались при комбінованому застосуванні метформіну та мемантину, при цьому вміст окремих маркерів в цій групі вірогідно відрізнявся від аналогічних показників групи «дієта + стрептозотоцин-індукований ЦД + метформін»: ЗХС — на 16,92% і ЛПНЩ-ХС — на 38,86% ($p < 0,05$).

Останнім часом в літературі описують все більше молекулярних механізмів дії антагоністів NMDA-рецепторів (NMDAR), що можуть чинити певний вплив у терапії ЦД та його ускладнень [22–24]. Враховуючи те, що NMDAR експресуються в клітинах підшлункової залози, зазвичай вважається, що антигіперглікемічний ефект мемантину пов'язаний з компенсаторним збільшення маси β -клітин та гіпертрофією острівців у відповідь на резистентність

**Вплив досліджуваних препаратів
на показники ліпідного обміну за модельованих патологій**

Експериментальна група	ТГ, ммоль/л	ЗХС, ммоль/л	ЛПНЩ-ХС, ммоль/л	ЛПВЩ-ХС, ммоль/л
Інтактний контроль	1,24 ± 0,06	3,81 ± 0,10	0,95 ± 0,04	1,82 ± 0,04
Дієтоіндукований ЦД	3,77 ± 0,25 ^c	8,20 ± 0,32 ^c	2,12 ± 0,06 ^c	4,17 ± 0,08 ^c
Дієтоіндукований ЦД + метформін	2,35 ± 0,16 ⁱ	7,09 ± 0,16 ^c	1,51 ± 0,06 ^{c,i}	3,61 ± 0,14 ^{c,i}
Дієтоіндукований ЦД + мемантин	3,09 ± 0,23 ^c	7,76 ± 0,17 ^c	1,47 ± 0,04 ^{c,i}	4,00 ± 0,09 ^{c,i}
Дієтоіндукований ЦД + метформін + мемантин	1,76 ± 0,14 ⁱ	6,38 ± 0,42 ^{c,i}	1,20 ± 0,03 ^{i,im}	3,84 ± 0,12 ^{c,i}
Дієта + стрептозотоцин-індукований ЦД	5,78 ± 0,49 ^c	9,63 ± 0,15 ^c	2,65 ± 0,08 ^c	4,65 ± 0,12 ^c
Дієта + стрептозотоцин-індукований ЦД + метформін	3,98 ± 0,28 ^{c,d}	8,27 ± 0,24 ^{c,d}	2,11 ± 0,08 ^{c,d}	4,08 ± 0,06 ^{c,d}
Дієта + стрептозотоцин-індукований ЦД + мемантин	4,67 ± 0,30 ^c	9,00 ± 0,14 ^c	1,83 ± 0,05 ^{c,d, dm}	5,29 ± 0,08 ^{c,d}
Дієта + стрептозотоцин-індукований ЦД + метформін + мемантин	3,11 ± 0,26 ^{c,d}	6,87 ± 0,42 ^{c,d, dm}	1,29 ± 0,06 ^{c,d, dm}	3,95 ± 0,12 ^{c,d, dm}

Примітки:

c — $p < 0,05$ відносно тварин групи «Інтактний контроль»;

i — $p < 0,05$ відносно тварин групи «Дієтоіндукований ЦД»;

im — $p < 0,05$ відносно тварин групи «Дієтоіндукований ЦД + метформін»;

d — $p < 0,05$ відносно тварин групи «Дієтоіндукований ЦД + стрептозотоцин»;

dm — $p < 0,05$ відносно тварин групи «Дієта + стрептозотоцин-індукований ЦД + метформін»;

ТГ — триацилгліцериди;

ЗХС — загальний холестерол;

ЛПНЩ-ХС — холестерол ліпопротеїнів низької щільності;

ЛПВЩ-ХС — холестерол ліпопротеїнів високої щільності.

до інсуліну з посиленою секрецією останнього [5]. Проте деякі повідомлення інших наукових колективів свідчать про посилення проникності глюкози в клітини за рахунок активації інсулінового сигналіну [25]. Результати, отримані в нашому дослідженні, також продемонстрували скоріше інсуліноносенситизуючий, ніж інсулінстимулюючий ефект мемантину.

Так, комбіноване застосування класичного інсуліноносенситаїзера метформіна в комбінації з антагоністом NMDAR призводило до посилення антигіперглікемічного ефекту на тлі зниження вмісту інсуліну, в тому числі і за умов ЦД 2 типу. З іншого боку, активація NMDAR ендogenous глутаматом призводить як до змен-

шення продукції інсуліну, так і до розвитку системної ІР [26–27].

Можливість зменшення рівня ліпідів в крові пов'язують з тим, що мемантин може запобігати гіпертрофії адипоцитів на тлі гіперкалорійної дієти [25, 28], що в свою чергу призводить до зменшення фонового ліполізу. Це пов'язують з центральним механізмом корекції апетиту [29], хоча існують і протилежні дані щодо впливу на харчову поведінку [30]. Також слід зазначити, що в нашій роботі на тлі застосування мемантину окремо і в комбінації відмічалось зменшення фракції ЛПНЩ-ХС. Враховуючи, що обмін ліпідів у гризунів вагомо відрізняється від людей [31], отримані дані можуть свідчити про здатність

мемантину зменшувати печінкову продукцію ЛПНЩ.

Важливим залишається питання, щодо патогенетичних компонентів ЦД, пов'язаних з надмірною ендogenous стимуляцією

NMDAR, і чи потребують вони додаткової фармакологічної корекції. Подальше вивчення цих питань дозволить краще зрозуміти місце NMDAR в системі ендокринних розладів.

ВИСНОВКИ

Дослідження показали, що сам мемантин у дозі 1 мг/кг маси тіла володіє помірними інсуліносенситизуючим та антигіперліпідемічним ефектами, що істотно поступаються лікарському засобу метформін в дозі 50 мг/кг маси тіла. Проте, при комбінованому застосуванні спостерігалось потенціювання фармакологічної дії, що за певними показниками перевищувало ефект від монотерапії метформіном.

Було визначено, що мемантин в дозі 1 мг/кг маси тіла у комбінації із метфор-

міном в дозі 50 мг/кг маси тіла здатен корегувати патологічні зміни вуглеводного та ліпідного видів обміну на тлі експериментальних патологій дієтоіндукованого ЦД та дієта + стрептозотоцин-індукованого ЦД, що дозволяє зробити попередні висновки про перспективність подальших досліджень біохімічних механізмів реалізації антидіабетичних властивостей мемантину.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- National Diabetes Statistics Report, 2020. Centers for Disease Control and Prevention, available at: <https://www.cdc.gov>.
- Briukhanova T, Zagayko A, Lytkin D. *Pathologia* 2020; 17(2): 256-263. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212812>.
- Bornstein S, Rubino F, Khunti K, et al. *Lancet. Diabetes & endocrinology* 2020;8(6): 546-550. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2).
- Maddaloni E, Buzzetti R. *Diab Metab: research and reviews* 2020: e33213321. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3321>.
- Šterk M, Bombek KL, Klemen SM, et al. *PLOS Computational Biology* 2021;17(5): e1009002. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009002>.
- Huang XT, Li C, Peng XP, et al. *Sci Rep* 2017;7: article 44120. <https://doi.org/10.1038/srep44120>.
- Marquard J, Otter S, Welters A, et al. *Nat Med* 2015;21: 363-372. <https://doi.org/10.1038/nm.3822>.
- Wang XP, Ye P, Lv J, et al. *Neurochem Res* 2019;44: 978-993. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02733-4>.
- Hashimoto K. The NMDA receptors. *Cham: Springer International Publishing AG* 2017: 148 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-49795-2>.
- Mak S, Liu Z, Wu L, et al. *ACS Chemical Neuroscience* 2020;11 (3): 314-327. <https://doi.org/10.1021/acscchem-neuro.9b00242>.
- Guide for the care and use of laboratory animals, 8-th ed, *Washington*, 2011: 246 p.
- Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *OJEU* 2010;L276: 33-79.
- Li G, Liu X, Zhu H, et al. *Comparative Med* 2009;59(5): 449-458.
- Li M, Hu X, Xu Y, et al. *Int J Endocrinol* 2019: 3248527. <https://doi.org/10.1155/2019/3248527>.
- Lytkin D, Zagayko A, Briukhanova T. *Regulatory Mechanism in Biosystems* 2018;9 (2): 209-215. <https://doi.org/10.15421/021831>.
- Nair AB, Jacob S. *J Basic Clin Pharm* 2016;7(2): 27-31. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>.
- Ammerlaan W, Trezzi J, Lescuyer P, et al. *Biopreservation and Biobanking* 2014;4(12): 269-280. <http://doi.org/10.1089/bio.2014.0003>.
- França C, Mendes C, Ferreira C. *Braz J Med Biol Res* 2018;51(3): article e6955. <http://doi.org/10.1590/1414-431X20176955>.
- Nummer S, Weeden A, Shaw C, et al. *Methods X* 2018;5: 304-311. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2018.03.011>.
- HOMA Calculator. The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, available at: www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php.
- Indrayan A, Malhotra KR. *Medical biostatistics*. 4th ed. *Boca Raton*, 2018: 685 p.
- Welters A, Klüppel C, Mrugala J, et al. *Diabetes Obes Metab* 2017;19: 95-106. <https://doi.org/10.1111/dom.13017>.
- Khalaf S, Hafez M, Mehanna E, et al. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2019;392(6): 685-695. <https://doi.org/10.1007/s00210-019-01616-3>.

24. Imai R, Misaka S, Horita S, et al. *BMC Res Notes* 2018;11(614). <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3715-9>.
25. Huang X, Yang J, Wang Z, et al. *Theranostics* 2021; 11(5): 2247-2262. <https://doi.org/10.7150/thno.51666>.
26. Lockridge A, Gustafson E, Wong A, et al. *Cells* 2021; 10(1): 93. <https://doi.org/10.3390/cells10010093>.
27. Krasil'nikova I, Surin A, Sorokina E, et al. *Front Neurosci* 2019;13: 1027. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01027>.
28. Ettcheto M, Sánchez-López E, Gómez-Mínguez Y, et al. *Mol Neurobiol* 2018;55(9): 7327-7339. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0868-4>.
29. Deng S, Yan Y, Zhu T, et al. *Front Psychiatry* 2019;10: 15. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00015>.
30. Sasaki T, Matsui S, Kitamura T. *Int J Mol Sci* 2016; 7(7): 1081. <https://doi.org/10.3390/ijms17071081>.
31. Kaabia Z, Poirier J, Moughaizel M, et al. *Sci Rep* 2018; 8: 15893. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34329-3>.

ВПЛИВ АНТАГОНІСТА NMDA-РЕЦЕПТОРІВ НА ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ У СИРІЙСЬКИХ ЗОЛОТАВИХ ХОМ'ЯЧКІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Брюханова Т. О.¹, Литкін Д. В.², Загайко А. Л.³, Бондарева А. В.¹

¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

³ Медичний центр фізичної реабілітації та спортивної медицини «Кінезіо»,
Харків, Україна

tatiana.briukhanova@gmail.com

Цукровий діабет (ЦД) є вагомою причиною зростання показників передчасної смертності, а проблема ефективного лікування цієї патології залишається актуальною. У ряді досліджень було продемонстровано потенціальну роль панкреатичних NMDA-рецепторів у глюкозо-стимульованій секреції інсуліну. **Мета дослідження:** вивчення впливу антагоніста NMDA-рецепторів мемантину на показники вуглеводного та ліпідного обміну за модельованого дієтоіндукованого ЦД та дієта + стрептозотозин-індукованого ЦД у сирійських золотавих хом'ячків.

Матеріали та методи. Дослідження проведене на сирійських золотавих хом'ячках-самцях, у яких моделювали дієтоіндукований ЦД та дієта + стрептозотозин-індукований ЦД. Тваринам вводили метформін, антагоніст NMDA-рецепторів мемантин або їх комбінацію протягом 2 тижнів. У сироватці крові визначали показники вуглеводного та ліпідного видів обміну.

Результати. За умов експериментального відтворення модельних патологій у тварин відмічалися значуща гіперглікемія та гіперінсулінемія, гіпертриацилгліцеролемія, гіперхолестеролемія та проатерогенні зміни вмісту холестеролу у складі ліпопротеїнів порівняно із тваринами групи інтактного контролю. Введення метформіну корегувало гіперглікемію за дієтоіндукованого ЦД та дієта + стрептозотозин-індукованого ЦД, проте нормалізація рівня інсуліну мала місце лише за ІР. Мемантин за обох патологій вірогідно зменшував індекс НОМА-ІР відносно контрольної патології ($p < 0,05$). Комбіноване застосування препаратів супроводжувалось вірогідною корекцією глікемії та інсулінемії до рівня інтактного контролю і достовірним зменшенням індексу НОМА-ІР відносно групи контрольної патології ($p < 0,05$). Застосування метформіну за дієтоіндукованого ЦД призводило до вірогідної корекції гіпертриацилгліцеролемії та холестеролу ЛПНЩ (ЛПНЩ-ХС), в той час як за дієта + стрептозотозин-індукованого ЦД відбувалось зниження всіх маркерів ліпідного обміну. Монотерапія мемантином за обох патологій призводила до достовірного зменшення вмісту лише ЛПНЩ-ХС, причому за дієта + стрептозотозин-індукованого ЦД мемантин перевищував ефективність метформіну.

При комбінованому застосуванні препаратів за дієтоіндукованого ЦД достовірно нормалізувались вміст загального ХС, триацилгліцеролів та ЛПНЩ-ХС відносно контрольної патології, а за дієта + стрептозотозин-індукованого ЦД зазначені показники достовірно перевищували аналогічні маркери у групі, яку лікували метформіном.

Висновки. Мемантин є перспективним для подальшого дослідження як потенційний антидіабетичний засіб.

Ключові слова: цукровий діабет, інсулінорезистентність, мемантин, NMDA-рецептори, метформін.

THE EFFECT OF NMDA-RECEPTOR ANTAGONIST
ON CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM MARKERS
IN SYRIAN GOLDEN HAMSTERS UNDER EXPERIMENTAL INSULIN RESISTANCE
SYNDROME AND DIABETES MELLITUS

T. O. Briukhanova¹, D. V. Lytkin², A. L. Zagayko³, A. V. Bondareva¹

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

³ Medical center of physical rehabilitation and sport medicine «Kinezio»,
Kharkiv, Ukraine

tatiana.briukhanova@gmail.com

Diabetes mellitus (DM) is a significant cause of the premature mortality and nowadays a problem of this pathology effective treatment remains relevant. A number of studies have demonstrated the potential role of pancreatic NMDA receptors in glucose-stimulated insulin secretion. The **purpose** was to study the effect of NMDA-receptor antagonist memantine on carbohydrate and lipid metabolism in Syrian golden hamsters under experimental DM and insulin resistance syndrome (IR).

Materials and Methods. The study was conducted on Syrian golden male hamsters. Diet-induced DM and diet+streptozotocin-induced DM were modelled in animals. Animals were administered metformin, an NMDA receptor antagonist memantine, or combination of the medicines for 2 weeks. Carbohydrate and lipid metabolism markers were determined in blood serum.

Results. It was found that significant hyperglycemia and hyperinsulinemia, hypertriacylglycerolemia, hypercholesterolemia and proatherogenic changes in the cholesterol content in lipoproteins were observed in animals under the conditions of experimental model pathologies comparison with the intact control group. Metformin administration corrected hyperglycemia in diet-induced DM and diet + streptozotocin-induced DM, but normalization of the insulin level occurred only under diet-induced DM. Memantine significantly reduced the HOMA-IR index relative to animals from control pathology group ($p < 0.05$) under both pathologies. The combined administration of the medicines was accompanied by a correction of glycemia and insulinemia to the intact control level and a significant decrease in the HOMA-IR index statistically significant to the animals from control pathology group ($p < 0.05$). The metformin administration under diet-induced DM leads to a correction of hypertriacylglycerolemia and LDL-cholesterol, while under diet + streptozotocin-induced DM there was a decrease in all markers of lipid metabolism. Memantine monotherapy under both pathologies leads to a significant decrease in LDL-cholesterol only, and under diet + streptozotocin-induced DM memantine exceeded the metformin effectiveness.

The combined administration of the medicines under diet-induced DM significantly normalized the total cholesterol, triacylglycerols and LDL-cholesterol content relative to animals from control pathology group, and under diet + streptozotocin-induced DM these markers significantly exceeded similar markers in the metformin-treated group.

Conclusions. Memantine is promising for further study as a potential antidiabetic medicine.

Key words: diabetes mellitus, insulin resistance, memantine, NMDA receptors, metformine.