

УДК 616.379-008.64.8-085.2/3

Н. Нікітіна, асп., С. Береговий, канд. біол. наук,
Л. Степанова, канд. біол. наук, О. Кабанов, пров. інженер
ННЦ "Інститут біології та медицини", Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ СХЕМИ ВВЕДЕННЯ КОКАРНІТУ ЩУРАМ ІЗ ДІАБЕТИЧНОЮ ПОЛІНЕЙРОПАТІЄЮ ЗА ДОПОМОГОЮ ТЕНЗОАЛГОМЕТРИЧНОГО МЕТОДУ

Досліджено зміну больового порога у щурів із діабетичною полінейропатією та ефективність Кокарніту при лікуванні цього ускладнення діабету та визначено оптимальну схему введення препарату. Установлено, що щоденне введення препарату протягом 9 та 12 днів позитивно впливає на нервову провідність та повертає до норми реакцію на больовий стимул.

Ключові слова: поріг больової чутливості, діабетична полінейропатія, Кокарніт.

Вступ. Велика соціальна значущість цукрового діабету полягає в тому, що він призводить до ранньої інвалідизації й летальності, обумовлених ускладненнями діабету: мікроангіопатією, макроангіопатією, нейропатією. Діабетична периферична полінейропатія є найпоширенішим ускладненням цукрового діабету [23] і причиною низької якості життя, порушення працездатності у великої кількості хворих [16]. Приблизно 10 % пацієнтів мають нейропатію в той час, коли діабет діагностується вперше, і більше, ніж у половини людей із цукровим діабетом розвивається полінейропатія через 25 років [17]. Ознаками розвитку полінейропатії є оніміння, аллодінія, м'язова слабкість, парестезії. Також порушується температурна, тактильна і больова чутливість.

Механізм розвитку діабетичної полінейропатії описується різними теоріями, серед яких набряк і дегенерація нервових волокон [1]; посилення активності поліолового циклу і, як наслідок, накопичення сорбітолу [2], недостатність міоїнозитола [13]; порушення ліпідного обміну, посилення перекисного окиснення ліпідів [12]; неферментативне глікозилювання білків; метаболічний стрес, унаслідок якого відбувається підвищене утворення вільних радикалів [10]. Вважається, що гіперглікемія є основним фактором патогенезу діабетичних ускладнень і зумовлює метаболічні та структурні зміни в центральній і периферичній нервових системах.

Основну перевагу в терапії діабетичної полінейропатії надають засобам патогенетичної спрямованості. Патогенетична терапія полягає у призначенні антиок-

сидантів і метаболічних засобів [18, 1]. Показано деяку ефективність вітамінів групи В у лікуванні діабетичної полінейропатії як при введенні одного вітаміну [25, 26], так і при використанні комплексу вітамінів В [22]. Однак, правильна комбінація вітамінів В, доза, тривалість лікування не є повністю зрозумілими [11]. Серед ряду препаратів нашу увагу привернув новий препарат Кокарніт (World Medicine), який, за даними літератури, позитивно впливає на метаболічні, репаративні процеси, поліпшує трофіку нервової тканини, має знеболювальний, судинорозширювальний ефект [8, 4] та містить не лише вітаміни групи В, а й метаболічні речовини, що покращують нервову провідність. Препарат має широкий спектр дії, використовується для лікування різних патологічних станів нервової системи [6, 3, 9]. До складу препарату входить 20 мг нікотинамід, 50 мг кокарбоксилази, 500 мкг ціанкобаламіну, 10 мг динатрію аденозинтрифосфату тригідрату (АТФ).

Нікотинамід (вітамін В₃) бере участь в окисно-відновних процесах у клітині, тканинному диханні, гліколізі, поліпшує метаболізм жирів, протеїнів, амінокислот, пуринів. Кокарбоксилаза (кофермент вітаміну В₁) каталізує карбоксилювання й декарбоксилювання а-кетокислот, відіграє важливу роль у вуглеводному обміні, сприяє засвоєнню глюкози. Ціанкобаламін (вітамін В₁₂) потрібний для нормального функціонування кровотворних органів, підвищує здатність тканин до регенерації, синтезу й накопичення білка в організмі, активізує обмін вуглеводів і ліпідів. Функція АТФ поля-

гає у забезпеченні енергією численних біохімічних реакцій, покращенні передачі нервових імпульсів у синапсах, сприянні підвищенню функціональної активності м'язів, стимуляції метаболічних процесів.

Метою роботи було визначити ефективність препарату Кокарніт при лікуванні діабетичної полінейропатії у щурів та визначити оптимальну схему введення препарату.

Об'єкт та методи досліджень. Моделювання діабетичної нейропатії проводили на 80 білих лабораторних щурах самцях масою 200 ± 20 г, яких поділили на 8 груп. У щурів викликали експериментальний цукровий діабет 1 типу шляхом введення одноразової ін'єкції стрептозоцину (Streptozocin, "Sigma", США) у дозі 65 mg/kg (в/о) [20]. Для визначення концентрації глюкози використовували глюкометр Free Style Optium XE MV036-P0270 і тест-смужки Free Style Optium H. Кров відбирали із хвостової вени за допомогою внутрішньовенного катетера. Хвіст попередньо вимивали, витирали насухо, першу краплю крові витирали, а другу краплю наносили на тест-смужку.

Для підтвердження наявності діабету у щурів на 30-й день проводили глюкозотолерантний тест, який визначали натще. Тварин поміщали у спеціальні патрони, при цьому хвіст лишався зовні. Після вимірювання базального рівня глюкози, щурам інтрагастрально вводили розчин глюкози в дозі 3 г/кг . Через 30, 60, 90 і 120 хв. після введення глюкози визначали її концентрацію у крові. За результатами тесту будували гіперглікемічну криву, яка показує, наскільки швидко організм засвоює глюкозу і як швидко нормалізується її вміст у крові.

Наступного дня щурам вводили Кокарніт (1 mg/kg , в/м) за такою схемою: 1-й групі Кокарніт вводили щоденно протягом 3 діб; 2-й групі – щоденно протягом 6 діб; 3-й групі – щоденно протягом 9 діб; 4-й групі – 6 діб 2 рази на день; 5-й групі – протягом 9 діб (1 раз через день); 6-й групі – щоденно протягом 12 діб. Група 7 складалась з інтактних щурів (негативний контроль), а щури зі стрептозоцин-індукованою діабетичною нейропатією без лікування складали групу 8 (позитивний контроль).

Для оцінювання ефективності препарату Кокарніт використовували тензоалгометричний метод [24]. Наявність полінейропатії реєстрували за допомогою ана-

гезиметра. Показником больового порога був тиск, зафіксований у момент вираженої больової реакції тварини (писк або відсмикування лапи). Порог больової чутливості (ПБЧ) визначався за формулою

$$P_{\text{бп}} = \frac{F_{\text{с.н.}}}{S_{\text{н.}}},$$

де $P_{\text{бп}}$ – тиск (больовий поріг), $F_{\text{с.н.}}$ – сила надавлювання в момент відсмикування, $S_{\text{н.}}$ – площа вимірювальної насадки.

Визначали ПБЧ надавлюванням на задню лапку. Так, при визначенні ПБЧ задньої лапки у щурів тримісячного віку використовували металеву циліндричну насадку площею $0,5 \text{ cm}^2$. Під час надавлювання на лапку тиск сприймався тензочутливим елементом, перетворювався на електричний сигнал, потім оброблявся і відображався у графічному і цифровому вигляді на моніторі комп'ютера. ПБЧ визначали перед моделюванням цукрового діабету, на 14-й та 30-й дні після введення стрептозоцину та після введення Кокарніту.

Статистичний аналіз результатів проводили методами варіаційної статистики у програмі Statistica 8.0. Для перевірки на нормальність використовували W-тест Шапіро-Вілکا. Оскільки наші вибірки мали нормальний розподіл, для оцінювання значущих відмінностей використовувався t -критерій Стюдента, результати представлено у вигляді $M \pm m$ (де M – середнє арифметичне; m – помилка середнього значення). Відмінності між групами вважалися вірогідними при рівні значущості $p < 0,05$ [7].

Результати та обговорення. На 7-й, 14-й, 21-й та 28-й дні після введення стрептозоцину вимірювали концентрацію глюкози у крові щурів усіх груп. Перед ін'єкцією стрептозоцину (0-й день), рівень глюкози у крові щурів через 2 години після прийому їжі складав $6,14 \pm 0,2 \text{ ммоль/л}$ (рис. 1). Після введення стрептозоцину у всі наступні дні вимірювання спостерігалась стійка гіперглікемія. Так, на 7-й день концентрація глюкози у крові щурів зростала до $23,89 \pm 0,9 \text{ ммоль/л}$ ($p < 0,001$), 14-й день – до $24,17 \pm 0,8 \text{ ммоль/л}$ ($p < 0,001$), 21-й день – до $25,5 \pm 0,7 \text{ ммоль/л}$ ($p < 0,001$) порівняно з 0-м днем. Найвища концентрація глюкози у крові спостерігалась на 28-й день моделювання діабетичної нейропатії і дорівнювала $26,2 \pm 0,8 \text{ ммоль/л}$ ($p < 0,001$).

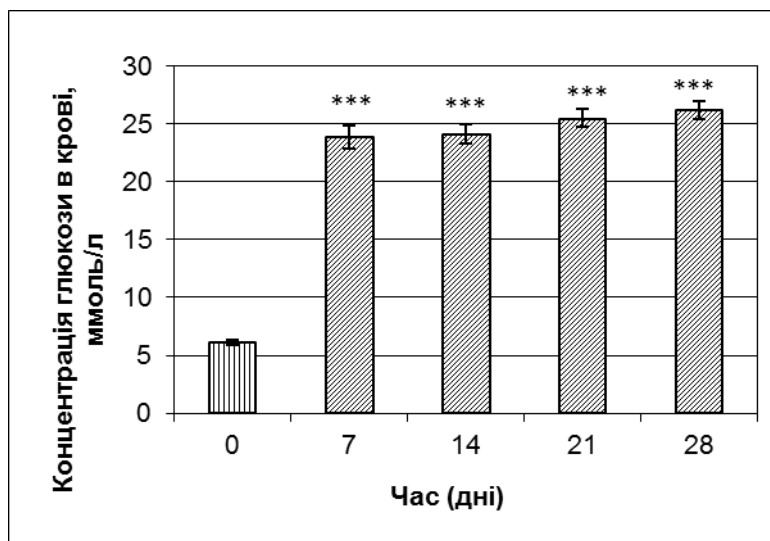


Рис. 1. Концентрація глюкози у крові щурів перед моделюванням патології (0-й день), на 7-й, 14-й, 21 та 28-й дні експерименту ($M \pm m$, $n=70$)

Примітки. *** – $p < 0,001$ порівняно з нульовим днем (до введення стрептозоцину). У всіх групах щурів вимірювання концентрації глюкози проводили через 2 години після прийому їжі.

Наступним етапом було проведення глюкозотолерантного тесту. У здорових тварин без цукрового діабету початкова концентрація глюкози натще складала $3,2 \pm 0,8$ ммоль/л (рис. 2). Через 2 години, після введен-

ня глюкози показник дорівнював $5,8 \pm 0,7$ ммоль/л. Це свідчить про нормальне засвоєння глюкози і швидку нормалізацію концентрації цукру у крові.

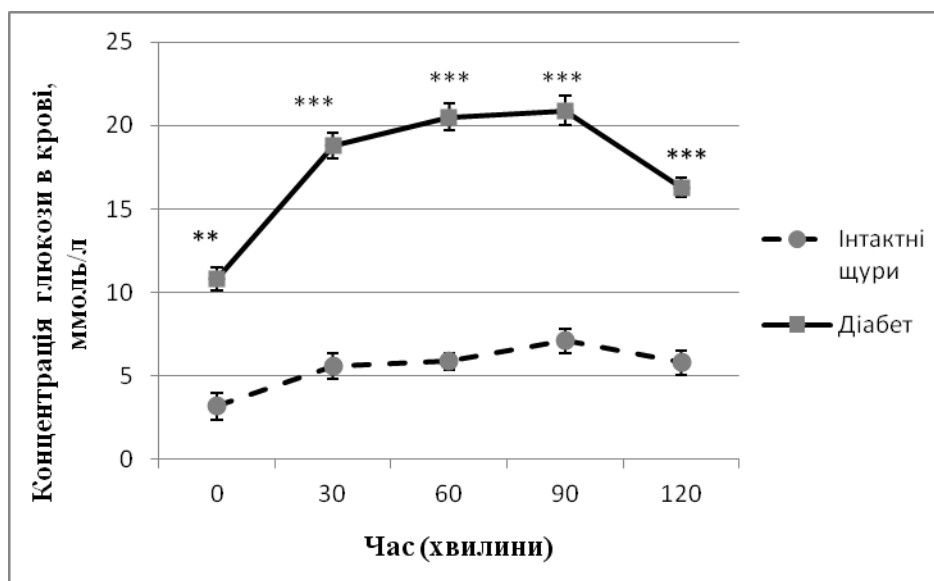


Рис. 2. Концентрація глюкози у крові щурів за результатами глюкозотолерантного тесту ($M \pm m$, $n=10$)

Примітки. ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ порівняно із групою інтактних щурів.

За даними літератури, якщо концентрація глюкози натще ≥ 7 ммоль/л, а через 2 години після введення глюкози ≥ 11 ммоль/л, то діагностують цукровий діабет [28]. У щурів експериментальних груп концентрація глюкози в крові після 24-годинного голодування була $10,8 \pm 0,7$ ммоль/л. Через 30 хв, 60 хв та 90 хв після інтрагастрального введення глюкози її концентрація складала $18,8 \pm 0,6$ ммоль/л, $20,5 \pm 0,6$ ммоль/л, $20,9 \pm 0,9$ ммоль/л, відповідно (рис. 2). Через 2 години глюкоза не опустилась нижче $16,3 \pm 0,6$ ммоль/л. Такі результати свідчать, що у щурів розвинувся цукровий діабет.

Середнє значення ПБЧ, визначене перед початком моделювання патології, приймали за 100 %. У результаті проведених досліджень встановлено, що в інтактних щурів початковий ПБЧ складав $100 \pm 3,4$ %. На 14-й та всі інші дні вимірювання ПБЧ незначно коливався в межах початкового рівня, що є свідченням нормального функціонування нервово-м'язового комплексу у щурів. У контрольної групи щурів із діабетом ПБЧ значно зростає у всі дні вимірювання порівняно з початковим значенням. Такий результат є свідченням не лише наявності у щурів діабетичної нейропатії, а й прогресування захворювання (табл.).

При визначенні оптимальної схеми введення Кокарніту спочатку щурам вводили препарат протягом 3 днів після моделювання діабетичної нейропатії. У щурів даної групи ПБЧ на 14-й, 30-й дні експерименту та після 3 днів введення Кокарніту статистично достовірно не відрізнявся від ПБЧ у щурів контрольної групи у відповідні дні спостереження. Тобто, 3-денне введення Кокарніту було неефективним щодо впливу на ПБЧ у щурів із діабетичною нейропатією.

У четвертій групі щурів, яким вводили препарат упродовж 6 діб, початковий рівень ПБЧ був $100 \pm 14,1$ %. На 14-й і 30-й день після введення стрептозоцину досліджуваний показник зростає на $57,2 \pm 3,3$ % ($p < 0,05$) та $97,5 \pm 9$ % ($p < 0,01$), відповідно, порівняно з нульовим днем. Через день після 6 днів введення Кокарніту ПБЧ був вище початкового рівня (до моделювання діабету)

на $24,1 \pm 2,3$ % ($p < 0,05$), однак зменшився на $84,1$ % ($p < 0,05$) порівняно зі щурами контрольної групи у відповідний день дослідження та був на $73,4$ % ($p < 0,05$) меншим відносно ПБЧ у щурів даної групи на 30-й день розвитку діабету. Отже, за умов 6-денного введення Кокарніту спостерігалася його позитивна дія, хоча ПБЧ повністю не відновлювався.

Початковий рівень ПБЧ у групі щурів, яким препарат вводили протягом 6 діб двічі на день складав $100 \pm 17,2$ %. На 14-й та 30-й дні експерименту ПБЧ збільшувався на $57,3 \pm 4,1$ % ($p < 0,05$) та $123,3 \pm 8,4$ % ($p < 0,01$) порівняно з нульовим днем. На 37-й день експерименту (через добу після останнього введення Кокарніту) ПБЧ статистично достовірно не відрізнявся від показника ПБЧ на 30-й день і був більшим на $70,5 \pm 5,9$ % ($p < 0,01$) відносно початкового рівня. При цьому ПБЧ у щурів, яким Кокарніт вводили впродовж 6 діб двічі на день, був на $37,7$ % ($p < 0,05$) меншим за аналогічний показник у щурів контрольної групи на 37-й день експерименту. За умов указаної схеми введення Кокарніту спостерігалися ознаки його позитивної дії, проте його ефективність була меншою, ніж при введенні Кокарніту впродовж 6 діб один раз на день.

У щурів наступної групи, яким вводили Кокарніт протягом 9 діб один раз на 2 дні, ПБЧ на нульовий день становив $100 \pm 6,1$ %. На 14-й і 30-й дні він збільшувався на $135,8 \pm 3,4$ % ($p < 0,05$) і $123,5 \pm 7,1$ % ($p < 0,001$). Через день після останнього введення Кокарніту ПБЧ був на $96,7 \pm 2,4$ % ($p < 0,01$) вищим, ніж на нульовий день, і статистично достовірно не відрізнявся від ПБЧ у щурів даної групи на 30-й день та від ПБЧ у щурів контрольної групи у відповідний день експерименту (40-й день). Таким чином, ця схема застосування Кокарніту була неефективною при лікуванні діабетичної нейропатії у щурів.

У щурів, яким Кокарніт вводили щоденно впродовж 9 діб, ПБЧ на нульовий день дорівнював $100 \pm 8,7$ %. На 14-й та 30-й дні розвитку діабету ПБЧ був на $22,4 \pm 1,5$ % ($p < 0,05$) і $100,9 \pm 7,6$ % ($p < 0,001$) більше початкового

рівня. Після 9-денного введення Кокарніту ПБЧ був на 95,4 % ($p<0,01$) менше, ніж на 30-й день і статистично не відрізнявся від початкового рівня та зменшувався на 115,5% ($p<0,01$) порівняно зі щурами контрольної групи на 40-й день дослідження і досягав рівня ПБЧ у інтактних щурів у відповідний день.

Одержані дані підтверджуються нашими попередніми електрофізіологічними дослідженнями швидкості проведення нервового імпульсу по еферентних мотонейронних нервах і швидкісно-силових параметрах м'язового скорочення, в яких показано, що серед усіх ви-

користаних схем найефективнішим було 9-денне введення Кокарніту [5]. Оскільки відновлення нервової провідності склало 95 %, ми вирішили дослідити вплив Кокарніту при його введенні протягом 12 діб.

При збільшенні тривалості введення Кокарніту до 12 діб його ефект на ПБЧ був таким самим, як і при введенні препарату впродовж 9 діб.

Зроблено висновок, що найбільш ефективною схемою застосування Кокарніту при діабетичній нейропатії є введення препарату протягом 9 днів один раз на добу.

Таблиця. Поріг больової чутливості (%) у щурів при визначенні оптимальної схеми введення препарату Кокарніт, $M \pm m$, $n=10$

Дні	0	14	30	34	37	40	43
Інтактні щури	100 $\pm$ 3,4	102,2 $\pm$ 1,6	105,8 $\pm$ 1,3	95,36 $\pm$ 2,4	100,3 $\pm$ 3,3	101,8 $\pm$ 2,1	104,6 $\pm$ 3,1
Контрольна група	100 $\pm$ 8,3	121 $\pm$ 4,4 *	194,1 $\pm$ 8,3 **	200,6 $\pm$ 9,8 ***	208,2 $\pm$ 5,3 ***	221 $\pm$ 10,3 ***	220,8 $\pm$ 9,8 ***
3 дні (1 р/день)	100 $\pm$ 10,9	126,4 $\pm$ 5,5 *	195,8 $\pm$ 24,4 **	179 $\pm$ 10,6 **			
6 днів (1 р/день)	100 $\pm$ 14,1	157,2 $\pm$ 9,2 *	197,5 $\pm$ 20,2 **		124,1 $\pm$ 11,8 */#/\$		
6 днів (2 р/день)	100 $\pm$ 17,2	157,3 $\pm$ 11,2 *	223,3 $\pm$ 15,3 **		170,5 $\pm$ 14,5 **		
9 днів (5 ін'єкцій через день)	100 $\pm$ 6,1	135,8 $\pm$ 13,2 *	223,6 $\pm$ 13,1 ***			196,7 $\pm$ 4,8 *	
9 днів (1 р/день)	100 $\pm$ 8,7	122,4 $\pm$ 8,4 *	200,9 $\pm$ 15,3 ***			105,5 $\pm$ 2,16 ##	
12 днів (1 р/день)	100 $\pm$ 11,7	187 $\pm$ 12,5 **	226,4 $\pm$ 8,1 ***				108,9 $\pm$ 3,1 ###

Примітки. * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ порівняно з нульовим днем (до введення стрептозоцину);

\$ – порівняно зі щурами на 30-й день експерименту в межах досліджуваної групи;

– $p<0,05$, ## – $p<0,01$, ### – $p<0,001$ порівняно зі щурами контрольної групи у відповідний день дослідження.

поряд із цим, у різні терміни після введення Кокарніту проводили моніторинг концентрації глюкози у крові щурів (рис. 3). Через добу після 3-, 6-, 9- та 12-денного введення Кокарніту мінімальне значення концентрації глюкози було 24,6 $\pm$ 0,7 ммоль/л, а максималь-

не 26,1 $\pm$ 0,7 ммоль/л у щурів із діабетом. Отже, позитивний вплив Кокарніту на больову чутливість у щурів із діабетичною нейропатією не пов'язаний із концентрацією глюкози у крові.

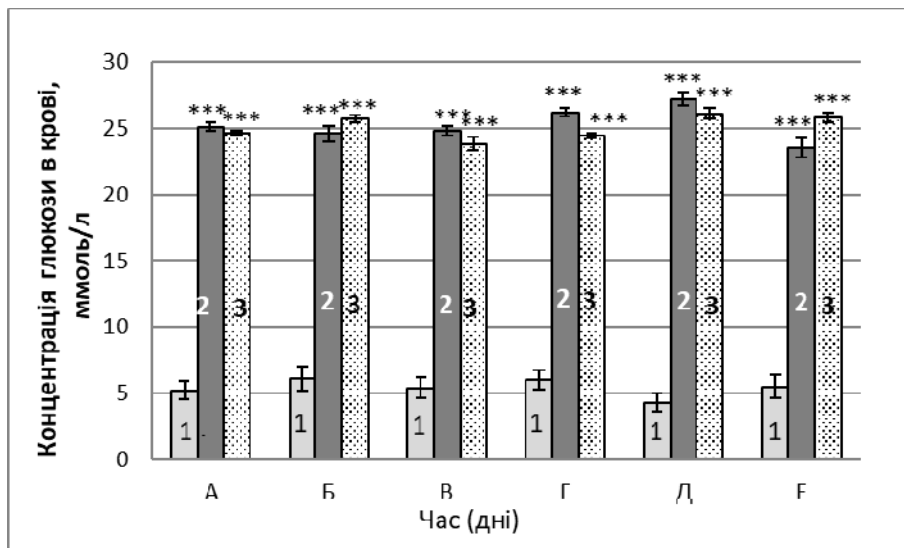


Рис. 3. Концентрація глюкози у крові щурів через добу після введення Кокарніту протягом різних термінів ($M \pm m$, $n=10$)

Примітки. 1. *** – $p<0,001$ порівняно з інтактною групою.

2. Тут А – концентрація глюкози у крові щурів через добу після 3-денного введення Кокарніту; Б – концентрація глюкози у крові щурів через добу після 6-денного введення Кокарніту; В – концентрація глюкози у крові щурів через добу після 9-денного (2 р/день) введення Кокарніту; Г – концентрація глюкози у крові щурів через добу після 9-денного (5 ін'єкцій через день) введення Кокарніту; Д – концентрація глюкози у крові щурів через добу після 9-денного введення Кокарніту; Е – концентрація глюкози у крові щурів через добу після 12-денного введення Кокарніту;

1 – група інтактних щурів;

2 – група щурів із діабетом;

3 – група щурів із діабетом, після введення Кокарніту.

3. У всіх групах щурів вимірювання концентрації глюкози проводили після прийому їжі.

При лікуванні діабетичної полінейропатії перш за все намагаються домогтися стійкої компенсації цукрового діабету, тобто утримання концентрації глюкози крові в нормі [15]. Однак, нами показано, що Кокарніт відновлює больову чутливість у щурів до рівня, який був визначений перед моделюванням діабету. При цьому препарат не змінював концентрацію глюкози в крові, адже вона не відрізнялася від показників, які були визначені у щурів із діабетом без лікування. Це свідчить про те, що окрім наслідків гіперглікемії, є ще інші не менш важливі фактори, які призводять до розвитку діабетичної нейропатії.

У багатьох дослідженнях показано, що дефіцит вітамінів групи В виявляється у хворих із периферичною нейропатією [19, 21]. Авторів вважають, що дефіцит вітамінів групи В у таких хворих є наслідком неповноцінного харчування або порушенням всмоктування вітамінів. Також недостатність вітамінів групи В може виникнути при застосуванні протидіабетичних засобів [27]. Очевидно, Кокарніт відновлює нормальний рівень вітамінів групи В у щурів із діабетичною нейропатією. У результаті ми спостерігаємо покращення метаболічного обміну та трофіки нервів завдяки відновленню енергетичного балансу в пошкоджених периферичних нервових волокнах та нейротропній дії компонентів Кокарніту.

Висновок. Щоденне введення препарату Кокарніт протягом 9 та 12 днів позитивно впливає на нервову провідність та повертає до норми реакцію на больовий стимул.

Список використаних джерел:

1. Балаболкин М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремская // М.: Медицина. – 2005. – 512 с.
2. Сахарный диабет: ангиопатии и окислительный стресс: пособие для врачей / И. И. Дедов, М. И. Балаболкин, Г. Г. Мамаева и др. – М.: 2003. – 85 с.
3. Применение препарата Кокарнит у пациентов после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов / Н. А. Корж, В. А. Филиппенко, Ф. С. Леонтьева и др. // Травма. – 2012. – Т. 13, № 4. – С. 26–30.
4. Курята А. В. Эффективность кокарнита в комплексной терапии у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани с поражением миокарда и проявлениями сердечной недостаточности / А. В. Курята, Т. К. Лысунец, О. Ю. Нода // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 44–49.
5. Швидкісні показники в динаміці м'язового скорочення у щурів із цукровим діабетом та після введення препарату Кокарніт / Н. С. Нікітіна, С. М. Береговий, Д. М. Ноздренко та ін. // Міжнар. наук.-практ. конф. "Актуальні питання медицини та біології". – 2017. – С. 32–33.
6. Полов С. В. Препарат високої метаболічної активності Кокарніт у лікуванні діабетичної автономної нейропатії серця / С. В. Попов, О. К. Мелеховець, Н. В. Дем'яхова, Л. Б. Винниченко // Лікарська справа. – 2012. – № 3–4 (1113). – С. 75–81.
7. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва // М.: Медиа Сфера – 2002. – 312 с.
8. Трисветова Е. Л. Кокарнит – новый комплекс метаболитических веществ / Е. Л. Трисветова, А. Е. Лихачева // Медицинские новости. – 2008. – № 10. – С. 55–56.
9. Якименко С. А. Новый комплекс метаболитических веществ и витаминов в лечении ожогов глаз и их последствий / С. А. Якименко, П. А. Костенко // Офтальмология. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 247–254.
10. Питання патогенезу діабетичної нейропатії / С. О. Яковчук, А. Г. Іфтодій, О. Б. Колотило, О. П. Москалюк // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63), ч. 1. – С. 142–145.
11. Vitamin B for treating peripheral neuropathy / C. D. Ang, M. J. Alviar, A. L. Dans et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – Issue 3. – 39 p. doi: 10.1002/14651858.CD004573.pub3.
12. Baynes J. W. The role of oxidative stress in diabetic complications / J. W. Baynes, S. R. Thorpe // Diabetes. – 1999. – Vol. 48. – P. 1–9.
13. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications / M. Brownlee // Nature. – 2001. – № 414. – P. 813–820.
14. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism / M. Brownlee // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 1615–1625.
15. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial / Ann Neural. – 1995. – Vol. 38 (6). P. 869–880.

16. England J. D. Peripheral neuropathy / J. D. England, A. K. Asbury // Lancet. – 2004. – Vol. 363, № 9427. – P. 2151–2161.
17. New insights into the pathogenesis of diabetic neuropathy / E. L. Feldman, J. W. Russell, K. A. Sullivan, D. Golovoy // Curr Opin Neurol. – 1999. – Vol. 12, № 5. – P. 553–563.
18. Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic polyneuropathy of human / C. Giannini, P. J. Dyck // Diabetic neuropathy J Neuropathol Exp Neurol. – 1996. – Vol. 55, № 12. – P. 1181–1193.
19. Head K. A. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies / K. A. Head // Altern Med Rev. – 2006. – Vol. 11. – P. 294–329.
20. Islam M. S. Nongenetic Model of Type 2 Diabetes: A Comparative Study / M. S. Islam, H. Choi // Pharmacology. – 2007. – Vol. 79, № 4. – P. 243–249.
21. Jayabalan B. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy / B. Jayabalan, L. L. Low // Singapore Med J. – 2016. – Vol. 57. – P. 55–59.
22. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats / C. G. Jolivald, L. M. Mizisin, A. Nelson et al. // Eur J Pharmacol. – 2009. – Vol. 612. – P. 41–47.
23. Martyn C. Epidemiology of peripheral neuropathy / C. Martyn, R. Hughes // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1997. – Vol. 62, № 4. – P. 310–318.
24. Randall L. O. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue / L. O. Randall, J. J. Selitto // Archives Internationales de Pharmacodynamie et de therapie. – 1957. – Vol. 111. – P. 409–419.
25. Sun Y. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trial / Y. Sun, M. S. Lai, C. J. Lu // Acta Neurol. Taiwan. – 2005. – Vol. 14. – P. 48–54.
26. Thornalley P. J. The potential role of thiamine (vitamin B(1)) in diabetic complications / P. J. Thornalley // Curr. Diabetes Rev. – 2005. – Vol. 1. – P. 287–298.
27. Ting R. Z. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin / R. Z. Ting, C. C. Szeto, M. H. Chan et al. // Arch Intern Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 1975–1979.
28. Validation of the diabetes screening tools proposed by the American Diabetes Association in an aging Chinese population / Y. C. Woo, C. H. Lee, C. H. Y. Fong et al. // PLoS One. – 2017. – Vol. 12. – 9 p.

References:

1. Balabolkin M., Klebanova E., Kremenskaia V. [Treatment of diabetes mellitus and complications] M.: "Medicine". 2005:512. In Russian.
2. Dedov I., Balabolkin M., Mamaeva E., Klebanova E., Kremenskaia V. [Diabetes mellitus: angiopathy and oxidative stress]. Posobie dlia vracheiy. 2003: 85 p. In Russian.
3. Korzh N., Filipenko V., Leonteva F., Tulyakov V., Bondarenko S. Application of preparation of Cocarnit for patients after endoprosthesis of hip and knee joints. Travma. 2012; 13(4): 26-30. In Russian.
4. Kuryata A., Lysunec T., Noda O. Efficiency of Cocarnit in complex therapy of patients with system diseases of connecting fabric with defeat myocardium and displays of cardiac insufficiency. Medzhdunarodnyy medicinskiy zhurnal. 2012; 2: 44-9. In Russian.
5. Nikitina N., Beregovyi S., Nozdrenko D., Beregovaya T., Stepanova L., Mustafayeva D. Indikator of rates in the dynamics of muscular contraction in rats with diabetes mellitus and after the administration of the drug "Cocarnit". In: International scientific and practical conference "Topical questions of medicine and biology"; 2017. p. 32-3.
6. Popov S., Melekhovets O., Demikhova N., Vynnychenko L. Drug with a high metabolic activity, cocarnit, in the treatment of diabetic cardiac autonomic. Lik Sprava. 2012;3-4(1113):75-81. In Ukrainian.
7. Rebrova O. [Statistical analysis of medical data. Application package application STATISTICA]. M.: Media sfera. 2002: 312 p. In Russian.
8. Trisvetova E., Lihacheva AE. [Cocarnit – a new complex of metabolic substances]. Medicinskie novosti. 2008; 10: 55-6. In Russian.
9. Iakumenco S., Kostenco P. [A new complex of metabolic substances and vitamins in the treatment of eye burns and their consequences]. Oftalmologia. Vostochnaia Evropa. 2017; 7(2): 247-54. In Russian.
10. Iakobchuk S., Ifodiya A., Kolotulo O., Moskaluk O. [The question of the pathogenesis of diabetic neuropathy] Bykovinskiy meduchnyi visnik. 2012; 16 (3): 142-5. In Russian.
11. Ang C., Alviar M., Dans A., Bautista-Velez G., Villaruz-Sulit M., Tan J., Co H., Bautista M., Roxas A. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. Cochrane Database Syst. Rev. 2008; 3: 39. doi: 10.1002/14651858.CD004573.pub3.
12. Baynes J., Thorpe S. The role of oxidative stress in diabetic complications. Diabetes. 1999; Vol. 48: 1-9.
13. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. 2001; 414: 813-20.
14. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. Diabetes. 2005; 54: 1615-25.
15. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial / Ann Neural. 1995; 38(6):869-80.
16. England J., Asbury A. Peripheral neuropathy. Lancet. 2004; Vol. 363 (9427): 2151-61.
17. Feldman E., Russell J., Sullivan K., Golovoy D. New insights into the pathogenesis of diabetic neuropathy. Curr Opin Neurol. 1999; Vol. 12 (5): 553-63.
18. Giannini C., Dyck P. Pathologic alterations in the diabetic polyneuropathy of human. Diabetic neuropathy J Neuropathol Exp Neurol. 1996; 55(12): 1181-93.

19. Head K. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev*. 2006; 11: 294-329.
20. Islam M., Choi H. Nongenetic Model of Type 2 Diabetes: A Comparative Study. *Pharmacology*. 2007; 79 (4): 243-49.
21. Jayabalan B., Low L. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J*. 2016; 57: 55-9.
22. Jolivald C., Mizisin L., Nelson A., Cunha J., Ramos K., Bonke D., Calcutt N. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 2009; 612: 41-47.
23. Martyn C., Hughes R. Epidemiology of peripheral neuropathy. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; Vol. 62(40): 310-18.9
24. Randall L., Selitto J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de therapie*. 1957; 111: 409-19.
25. Sun Y., Lai M., Lu C. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trial. *Acta Neurol. Taiwan*. 2005; 14(2):48-54.
26. Thornalley P. The potential role of thiamine (vitamin B(1)) in diabetic complications. *Curr. Diabetes Rev*. 2005; 1: 287-98.
27. Ting R., Szeto C., Chan M., Ma K., Chow K. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1975-79.
28. Woo Y., Lee C., Fong C., Tso A., Cheung B., Lam K. Validation of the diabetes screening tools proposed by the American Diabetes Association in an aging Chinese population. *PLoS One*. 2017; 12: 9.

Надійшла до редколегії 23.10.17

Н. Никитина, асп., С. Береговой, канд. биол. наук, Л. Степанова, канд. биол. наук, О. Кабанов, вед. инженер
УНЦ "Институт биологии и медицины", Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ СХЕМЫ ВВЕДЕНИЯ КОКАРНИТА КРЫСАМ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ С ПОМОЩЬЮ ТЕНЗОАЛГОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА

Исследовано изменение болевого порога у крыс с диабетической полинейропатией и эффективность Кокарнита в лечении данного осложнения диабета, определена оптимальная схема введения препарата. Установлено, что ежедневное введение препарата на протяжении 9 и 12 дней оказывает положительное влияние на нервную проводимость и возвращает к норме реакцию на болевой стимул.
Ключевые слова: порог болевой чувствительности, диабетическая полинейропатия, Кокарнит.

N. Nikitina, PhD stud., S. Beregovyi, PhD, Stepanova L., PhD, O. Kabanov, sen. Engineer
ESC "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

DEFINITION OF OPTIMUM SCHEME OF COCARNIT INJECTION FOR RATS WITH POLYNEUROPATHY INDUCED BY DIABETIC BY TENZOALOGOMETRIC METHOD

The change of pain threshold in rats with diabetic polyneuropathy and the efficacy of Cocarnit in the treatment of this complication has been studied, and the optimal scheme of drug administration has been determined. It is established that daily administration of the drug for 9 and 12 days has a positive effect on the nerve conduction and returns to normal response to the pain stimulus.
Key words: threshold of pain sensitivity, diabetic polyneuropathy, Cocarnit.