

© РАЛЬЧЕНКО И.В., ШИЛАЛИ С., ТОЛСТОГУЗОВ С.Н.

УДК:577.17

DOI: 10.20333/25000136-2023-3-78-83

Влияние метформина и инсулина на метаболические нарушения при аллоксановом диабете

И. В. Ральченко, С. Шилали, С. Н. Толстогузов

Тюменский государственный университет, Тюмень 625003, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить и сопоставить между собой нарушения метаболизма при аллоксановом диабете, а также оценить целесообразность применения метформина и инсулина у лабораторных животных на фоне экспериментального диабета.

Материал и методы. Исследование проводили на 30 самках крыс линии Вистар. Лабораторные животные были разделены на 4 группы (контрольная группа, группа с моделированным диабетом, группа с экспериментальным диабетом, которым вводили метформин, группа с экспериментальным диабетом, которым вводили инсулин). Для исследования кровь бралась из ретроорбитальной пазухи глаза. Исследовались биохимические показатели - уровень глюкозы, триглицеридов, общий холестерин, анализ электрофоретических профилей липопротеинов: ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП.

Результаты. Результаты показали, что аллоксан вызывает снижение массы тела экспериментальных животных. Это снижение более выражено у животных, получавших инсулин. Оценка уровня глюкозы выявила, что у животных получавших метформин в течение 2-х месяцев снижение уровня глюкозы составило 15%, у животных, получавших инсулин – 56%. Прием метформина вызывал значительное снижение триглицеридемии после одного месяца лечения с сохранением показателей и во второй месяц. Прием инсулина не вызвал улучшения гипертриглицеридемии после одного месяца лечения, результат был достигнут только после второго месяца лечения. Введение инсулина и метформина привело к снижению уровня холестерина после двух месяцев лечения, причем при использовании метформина результат был значимым в течение первого месяца лечения. При анализе электрофоретических профилей липопротеидов, лечение метформином показало снижение площади ЛПНП. Площади ЛПОНП и ЛПВП были мало изменены. В случае лечения инсулином зафиксировали улучшение электрофоретического профиля - оценка площадей показала их уменьшение для ЛПОНП, ЛПНП, и ЛПВП.

Заключение. Аллоксан приводит к развитию диабета, который характеризуется гипергликемией, гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. Введение инсулина и метформина привело к регрессу метаболических нарушений – антигипергликемическое действие, снижение уровня холестерина, триглицеридов, ЛПОН, ЛПНП, ЛПВП. При сравнительной характеристике инсулина и метформина обнаружено, что инсулин оказывает более сильное гипогликемическое действие, метформин значительно влияет на уровень триглицеридов и холестерина и действует через более короткий период времени.

Ключевые слова: аллоксановый диабет, инсулин, метформин, уровень глюкозы, холестерина, триглицериды, липопротеины.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Ральченко ИВ, Шилали С, Толстогузов СН. Влияние метформина и инсулина на метаболические нарушения при аллоксановом диабете. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(3):78-83. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-78-83

The effect of metformin and insulin on metabolic disorders in alloxan diabetes

I.V. Ralchenko, S. Shilali, S.N. Tolstoquzov

Tyumen State University, Tyumen 625003, Russian Federation

The aim of the research. To study and compare metabolic disorders in alloxan diabetes, as well as to evaluate the feasibility of using metformin and insulin in laboratory animals against the background of experimental diabetes.

Material and methods. The study was carried out on 30 female Wistar rats. Laboratory animals were divided into 4 groups (the control group, the group with simulated diabetes, the group with experimental diabetes injected with metformin, and the group with experimental diabetes injected with insulin). For the study, blood was taken from the retro-orbital sinus of the eye. Biochemical parameters were studied: glucose, triglycerides, total cholesterol. Electrophoretic profiles of lipoproteins: VLDL, LDL, HDL were analysed.

Results. The results showed that alloxan causes a decrease in the body weight of experimental animals. This decrease is more pronounced in animals treated with insulin. The evaluation of glucose levels revealed that the decrease in glucose levels was 15% in animals treated with metformin for 2 months and 56% in animals treated with insulin. Taking metformin caused a significant decrease in hypertriglyceridemia after one month of treatment with the preservation of indicators and in the second month. Taking insulin did not cause improvement in hypertriglyceridemia after one month of treatment and the result was achieved only after the second month of treatment. The introduction of insulin and metformin led to a decrease in cholesterol levels after two months of treatment, and when using metformin, the result was significant during the first month of treatment. While analysing electrophoretic profiles of lipoproteins, metformin treatment showed a decrease in LDL area. The areas of VLDL and HDL showed little change. In the case of insulin treatment, an improvement in the electrophoretic profile was recorded: measurement of the areas showed their decrease for VLDL, LDL, and HDL.

Conclusion. Alloxan leads to the development of diabetes, which is characterised by hyperglycaemia, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. The introduction of insulin and metformin led to a regression of metabolic disorders: anti-hyperglycaemic effect, a decrease in cholesterol, triglycerides, LDL, LDL and HDL. When comparing the characteristics of insulin and metformin, it was found that insulin has a stronger hypoglycaemic effect. Metformin significantly affects the level of triglycerides and cholesterol and acts after a shorter period of time.

Key words: alloxan diabetes, insulin, metformin, glucose, cholesterol, triglycerides, lipoproteins.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Ralchenko IV, Shilali S, Tolstoquzov SN. The effect of metformin and insulin on metabolic disorders in alloxan diabetes. *Siberian Medical Review*. 2023;(3):78-83. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-78-83

Введение

Диабет является одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. Это заболевание затрагивает 4% населения планеты и, по оценкам, увеличится на 5,4% к 2025 году. Это заболевание характеризуется хронической неконтролируемой гипергликемией, возникающей в результате дефекта секреции инсулина [1,2,3]. В ряде исследований анализировались нарушения и развитие диабета [4]. Чтобы вызвать экспериментальный диабет, аллоксан был предложен в качестве диабетогенного агента [5]. Разработка этой модели диабета привела к лучшему пониманию развития и патофизиологии диабета с целью улучшения противодиабетической терапии [6,7,8]. Цель исследования – изучить и сопоставить между собой нарушения метаболизма при аллоксановом диабете, а также оценить целесообразность применения метформина и инсулина у лабораторных животных на фоне экспериментального диабета [9].

Материал и методы

Работа проведена в лаборатории биологии организмов (группа клеточной и молекулярной физиологии) факультета биологических наук Университета наук и технологий им. Уари Бумедьена г. Алжир (Алжир), кафедры анатомии и физиологии человека и животных Института биологии Тюменского государственного университета. Работа проводилась на 30 самках крыс Вистар альбиносов "RattusNorvegicus" весом от 67 до 137 г. Животные были разделены на 4 группы. Первая группа: контрольные крысы (К), вторая группа: крысы с экспериментальным диабетом, которым вводили аллоксан, называемые необработанным контролем (Д-контроль). Третья группа: крысы, которым вводили метформин на фоне экспериментального диабета (Д-метформин). Четвертая группа: крысы, которым вводили инсулин на фоне экспериментального диабета (Д-инсулин). Экспериментальный диабет вызывали у лабораторных животных путем внутривентриального введения дозы аллоксана в 200 мг/кг массы тела, приготовленного в 0,9% растворе натрия хлорида. Первое измерение уровня глюкозы в крови проводилось через 7 дней после инъекции аллоксана с помощью глюкометра для определения начала диабета. Раствор метформина вводили перорально с помощью трубки, присоединенной к шприцу объемом 1 мл, ежедневно в течение 2 месяцев животным с экспериментальным диабетом, доза вводимого препарата составляла 5 мг/кг. Для исследования различных параметров сыворотки, кровь бралась из ретроорбитальной пазухи глаза (хрящевая область, богато васкуляризованная) с помощью капилляра с гематокритом, предварительно погруженного в раствор ЭДТА (1%): 1-й образец (Т0): до введения аллоксана, 2-й образец (Т1): через 15 дней после введения аллоксана, 3-й образец (Т2): через 1 месяц после начала лечения метформинном и инсулином, 4-й образец (Т3): через 2 месяца после начала лечения метформинном и инсулином. Исследовались следующие биохимические показатели: уровень глю-

козы, триглицеридов, общий холестерин. Разделение липопротеинов сыворотки крови проводили методом горизонтального электрофореза на агарозном геле по методу Kalwakami (1989). Исследования выполнены с учетом требований Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.) ETS N 123, а также одобрено комиссией по биомедицинской этике ФГАОУ ВО Тюменского государственного университета. Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 6.0. Для оценки характера распределения использовали тест Шапиро-Уилка. Данные, характеризующиеся нормальным законом распределения, представлены в виде средней арифметической (М) и среднеквадратического отклонения (SD). Для определения статистической значимости отличий между выборками групп экспериментальных животных в контроле и опыте вычисляли критерий Стьюдента (t) и величину вероятности (p) двух серий измерений. Различия оценивали как статистически значимые при значениях степени вероятности (P <0,05), различия очень значительные при (P <0,01).

Результаты и обсуждение

В процессе экспериментального исследования проводили мониторинг массы тела, который отслеживали на протяжении всего нашего исследования т.к. изменение массы тела крыс является очень важным параметром [10,11]. Мониторинг проводили до введения аллоксана, после введения и в период лечения (табл.1). Увеличение массы тела наблюдается в контроле в конце второго месяца и составляет 25%. После введения аллоксана мониторинг массы тела показывает, что у животных, заболевших диабетом под действием аллоксана, наблюдается снижение массы тела на 4% в конце 2-го месяца. Это снижение более выражено у животных, получавших аллоксан и инсулин и составляет 22%. У животных с экспериментальным диабетом, получающих лечение метформинном, увеличение составило 14,7%. Эти результаты позволяют предположить, что аллоксан, воздействуя на клетки поджелудочной железы, вызывает дефицит инсулина и, соответственно, снижение массы тела у крыс с экспериментальным диабетом [6,9].

Оценка уровня глюкозы в крови показала незначительное изменение уровня глюкозы в крови в контрольной группе на протяжении всего эксперимента ($5,48 \pm 0,36$ ммоль/л) при Т3 против ($5,78 \pm 0,33$ ммоль/л) при Т0 (табл.2). В группе животных с диабетом мы отметили повышение уровня глюкозы в крови на 41,69% на 2-м месяце и на 46,31% на 3-м месяце; это соответственно ($7,97 \pm 1,12$ г/л) и ($8,23 \pm 0,78$ ммоль/л) против ($5,51 \pm 0,37$ ммоль/л) и ($5,48 \pm 0,36$ ммоль/л) в соответствующих контролях в те же периоды. В группе животных с диабетом, получавших метформин [7,14], наблюдалось значительное повышение уровня глюкозы в крови - $7,78 \pm 1$ ммоль/л при Т1 по сравнению с $5,86 \pm 0,25$ ммоль/л при Т0. Однако после двух месяцев лечения было зарегистрировано снижение

уровня глюкозы на 15%. В конце эксперимента наблюдалось значительное изменение ($P < 0,01$) уровня глюкозы в крови этой группы по сравнению с группой животных с экспериментальным диабетом. В группе животных с диабетом, получавших инсулин, мы наблюдали очень значительное увеличение уровня глюкозы после введения аллоксана ($26,31 \pm 6,82$ ммоль/л) при T1 против ($5,77 \pm 0,3$ ммоль/л) при T0. После начала лечения мы зафиксировали значительное снижение уровня глюкозы в крови, 39,03% в первый месяц и 55,92% во второй месяц [12]. Гипергликемия является основным клиническим проявлением диабета,

и существует два основных механизма, вызывающих гипергликемию: увеличение глюконеогенеза и гликогенолиза или снижение утилизации глюкозы периферическими тканями [10,13]. Метформин оказывает благоприятное воздействие на энергетический обмен, снижая гипергликемию за счет ингибирования печеночного глюконеогенеза [14, 15]. Инсулин играет важную анаболическую роль в организме в использовании энергетических субстратов, это касается как углеводного, так и липидного обменов: потребление глюкозы, синтез гликогена и липогенез, торможение гликогенолиза, глюконеогенеза и липолиза.

Таблица 1

Изменение массы тела лабораторных животных, страдающих экспериментальным диабетом и получавших метформин или инсулин в течение 2 месяцев

Table 1

Changes in the body weight of laboratory animals with experimental diabetes and receiving metformin or insulin for 2 months

	Контроль (К) (n=7)	Крысы получали аллоксан (Д-контроль) (n=7)	Крысы получали аллоксан и метформин (Д-метформин) (n=8)	Крысы получали аллоксан и инсулин (Д-инсулин) (n=8)
февраль	180	118,74	117,65	106,1
март	264,83	199,15	159,73	166,26
апрель	353,27	191,49	183,2	135,18

Примечание: в этой таблице и в последующих К- контрольные крысы; Д-контроль – крысы с экспериментальным диабетом, которым вводили аллоксан; Д-метформин – крысы с экспериментальным диабетом, которым вводили метформин; Д- инсулин – крысы с экспериментальным диабетом, которым вводили инсулин.

Note: in this table and further: K - control rats; D-control - rats with experimental diabetes who were injected with alloxan; D-metformin – rats with experimental diabetes who were injected with metformin; D- insulin – rats with experimental diabetes who were injected with insulin.

Таблица 2

Эволюция гликемии (ммоль/л) у лабораторных крыс с диабетом, вызванным аллоксаном и лечение метформином или инсулином в течение 2 месяцев

Table 2

Evolution of glycaemia (mmol/l) in laboratory rats with alloxan-induced diabetes and treatment with metformin or insulin for 2 months

	T0	T1	T2	T3
Контроль (n=7)	5.78 ± 0.33	5.68 ± 0.59	5.51 ± 0.37	5.48 ± 0.36
Д-контроль (n=7)	5.63 ± 0.33	9.33 ± 2.82	7.97 ± 1.12	8.23 ± 0.78
Д-метформин (n=8)	5.86 ± 0.25	7.78 ± 1	8.10 ± 2.04	6.61 ± 0.89
Д-инсулин (n=8)	5.77 ± 0.3	26.31 ± 6.82	16.04 ± 5.5	11.59 ± 1.78

Примечание: в этой таблице и последующих T0: 1 образец; до введения аллоксана; T1: 2-й отбор проб: через 15 дней после введения аллоксана; T2: 3-й образец; через 1 месяц после начала лечения метформином и инсулином; T3: 4-й образец; через 2 месяца после начала лечения метформином и инсулином. Каждое значение соответствует среднему (X) ± стандартное отклонение Критерий Стьюдента для сравнения двух средних: (*): T2 Д-инсулин против T1 Д- инсулин ($p=0,3737$); T3 Д-метформин против T1 Д-метформин; $p=0,2105$ (**): T1 Д-контроль против T0 Д-контроль; ($p=0,03082$); T2 контроль против T0 Д-контроль ($p=0,4683$); T3 Д-инсулин против T2 Д-инсулин ($p=0,02634$); (***) : T3 Д-инсулин против T1 Д-инсулин ($p=0,009596$); (****): T1 Д-инсулин против T0 Д-инсулин ($p=0,002266$); T2 Д-инсулин против T0 Д-инсулин ($p=0,002213$).

Note: in this table and further: T0: 1 sample: before the introduction of alloxan; T1: 2nd sampling: 15 days after the introduction of alloxan; T2: 3rd sample: 1 month after the onset of treatment with metformin and insulin; T3: 4th sample: 2 months after the onset of treatment with metformin and insulin. Each value corresponds to the mean (X) ± standard deviation of the Student's test for comparing two averages: (*): T2 D-insulin vs. T1 D-insulin ($p=0.3737$); T3 D-metformin vs. T1 D-metformin; $p=0.2105$ (**): T1 D-control vs. T0 D-control; ($p=0.03082$); T2 control vs. T0 D-control ($p=0.4683$); T3 D-insulin vs. T2 D-insulin; ($p=0.02634$ (***) : T3 D-insulin vs. T1 D-insulin: ($p=0.009596$ (****): T1 D-insulin vs. T0 D-insulin; T2 D-insulin vs. T0 D-insulin ($p=0.002213$).

Оценка триглицеридемии показала, что при T1 введение аллоксана вызывало увеличение триглицеридемии в группе животных с экспериментальным диабетом по сравнению с T0 ($1,87 \pm 0,17$ против $0,97 \pm 0,1$ ммоль/л) и по сравнению с соответствующим контролем в тот же период ($0,88 \pm 0,07$ против $0,72 \pm 0,35$ ммоль/л). Кроме того, наши результаты показали, что гипертриглицеридемия сохраняется, так как при T3 мы обнаружили $1,32 \pm 0,23$ ммоль/л. Прием метформина вызвал значительное снижение ($p < 0,001$) триглицеридемии после одного месяца лечения, и оно сохраняется до T3 ($0,86 \pm 0,37$ ммоль/л). С другой стороны, при лечении инсулином мы не зафиксировали улучшения гипертриглицеридемии после одного месяца лечения; на второй месяц мы зафиксировали значительное снижение ($P < 0,01$) по сравнению с первым месяцем (табл. 3).

При оценке уровня холестерина в 3 группах животных, заболевших диабетом в результате введения аллоксана, мы зарегистрировали в T1 значительное повышение уровня холестерина по сравнению с контролем в тот же период и по сравнению с T0. Уровень холестерина составлял соответственно $2,58 \pm 0,57$, $2,42 \pm 0,16$ и $2,59 \pm 0,52$ ммоль/л у контрольных животных с экспериментальным диабетом, у животных леченных метформином, и леченных инсулином, при T1 по сравнению с $1,8 \pm 0,2$ ммоль/л в контроле. После трех месяцев проведения эксперимента контрольные животные с экспериментальным диабетом по-прежнему имели высокий уровень холестерина по сравнению с контролем ($2,46 \pm 0,33$ против $1,77 \pm 0,19$ ммоль/л) при T3, животные с диабетом, получавшие метформин, показали снижение

уровня холестерина на 10% по сравнению с соответствующим контролем и на 23,14% при T3, С другой стороны, результаты, полученные в первый месяц лечения у животных с диабетом, получавших инсулин, сохранялись на уровне $3,25 \pm 0,42$ против $2,59 \pm 0,52$ ммоль/л при T1. Кроме того, мы зарегистрировали значительное снижение $P < 0,001$ при T3 по сравнению с T2 ($1,45 \pm 0,30$ против $3,25 \pm 0,42$ ммоль/л) (табл. 4).

При анализе электрофоретических профилей липопротеинов мы проводили разделение липопротеинов с помощью горизонтального гель-электрофореза в агарозном геле. Это позволило нам разделить их по заряду и изоэлектрической точке и провести полуколичественный анализ. Наличие трех полос наблюдается после окрашивания геля кумасси синим. Действительно, в отношении направления миграции мы отмечаем, что дальше всех мигрируют ЛПНП, затем ЛПВП. Мы также отмечаем отсутствие хиломикронов. В зависимости от условий эксперимента, наши результаты полуколичественно оцениваются с помощью денситометра. Последний оценивается путем построения и расчета площадей под профилями с помощью программного обеспечения MESURIUM. По сравнению с контрольной группой, электрофоретические профили показали изменения в диабетической группе, в которой мы отметили усиление площадей под ЛПОНП ($1671,4$ против $711,2$ в контроле) и ЛПНП (2464 против $1347,8$ в контроле). Меньшее увеличение было отмечено для ЛПВП ($1005,4$ против $789,6$ в контроле). Противодиабетическое лечение метформином показало снижение площади под кри-

Таблица 3

Эволюция триглицеридов (ммоль/л) у лабораторных крыс с диабетом, вызванным аллоксаном и получавших метформин или инсулин в течение 2 месяцев

Table 3

Evolution of triglycerides (mmol/l) in laboratory rats with alloxan-induced diabetes and treated with metformin or insulin for 2 months

	T0	T1	T2	T3
К-контроль (n=7)	0.72 ± 0.35	0.88 ± 0.07	0.82 ± 0.15	0.74 ± 0.10
Д-контроль (n=7)	0.97 ± 0.1	1.87 ± 0.17	1.57 ± 0.2	1.32 ± 0.23
Д-метформин (n=8)	0.91 ± 0.12	1.42 ± 0.28	0.65 ± 0.18	0.86 ± 0.37
Д-инсулин (n=8)	0.82 ± 0.22	1.47 ± 0.27	1.82 ± 1.02	0.8 ± 0.28

Примечание: T0: 1 образец; до введения аллоксана; T1: 2-й отбор проб: через 15 дней после введения аллоксана; T2: 3-й образец; через 1 месяц после начала лечения метформином и инсулином; T3: 4-й образец; через 2 месяца после начала лечения метформином и инсулином. Каждое значение соответствует среднему (X) \pm стандартное отклонение. Критерий Стьюдента для сравнения двух средних: (**): T1 Д-инсулин против T0 Д-инсулин ($p=0,004432$); T1 Д-метформин по сравнению с T0 Д-метформин ($p=0,0002293$); T3 Д-инсулин по сравнению с T1 Д-инсулин ($p=0,00196$); T3 Д-инсулин против T2 Д-инсулин ($p=0,154$); (***) : T2 Д-инсулин против T1 Д-инсулин ($p=0,581$); T3 Д-метформин против T1 Д-метформин ($p=0,01202$); (****): T1 Д-контроль против T0 Д-контроль ($p=0,000489$); T2 Д-контроль против T0 Д-контроль ($p=0,005532$).

Note: T0: 1 sample: before the introduction of alloxan; T1: 2nd sampling: 15 days after the introduction of alloxan; T2: 3rd sample: 1 month after the onset of treatment with metformin and insulin; T3: 4th sample: 2 months after the onset of treatment with metformin and insulin. Each value corresponds to the mean (X) \pm standard deviation of the Student's test for comparing two averages: (**): T1 D-insulin versus T0 D-insulin ($p=0.004432$; T1 D-metformin versus T0 D-metformin ($p=0.0002293$); T3 D-insulin versus T1 D-insulin ($p=0.00196$); T3 D-insulin vs T2 D-insulin ($p=0.154$); (***) : T2 D-insulin vs T1 D-insulin ($p=0.581$); T3 D-metformin vs T1 D-metformin ($p=0.01202$; (****): T1 D-control vs. T0 D-control ($p=0.000489$; T2 D-control vs. T0 D-control ($p=0.005532$).

Таблица 4

Эволюция уровней холестерина (ммоль/л) у лабораторных крыс, у которых развился диабет с помощью аллоксана и которых лечили метформинном или инсулином в течение 2 месяцев

Table 4

Evolution of cholesterol levels (mmol/l) in laboratory rats with alloxan-induced diabetes treated with metformin or insulin for 2 months

	T0	T1	T2	T3
К-контроль (n=7)	1.66 ± 0.18	1.8 ± 0.2	1.77 ± 0.38	1.77 ± 0.19
Д-контроль (n=7)	1.63 ± 0.22	2.58 ± 0.57	2.66 ± 0.22	2.46 ± 0.33
Д-метформин (n=8)	1.9 ± 0.38	2.42 ± 0.16	2.2 ± 0.4	1.85 ± 0.21
Д-инсулин (n=8)	1.85 ± 0.02	2.59 ± 0.52	3.25 ± 0.42	1.45 ± 0.30

Примечание: T0: 1 образец; до введения аллоксана; T1 : 2-й отбор проб: через 15 дней после введения аллоксана; T2 : 3-й образец; через 1 месяц после начала лечения метформинном и инсулином; T3 : 4-й образец; через 2 месяца после начала лечения метформинном и инсулином.

Каждое значение соответствует среднему (X) ± стандартное отклонение Критерий Стьюдента для сравнения двух средних:

(*) T1 Д-метформин против T0 Д-метформин; (p=0,06459) (**): T1 К-контроль против T0 Д-контроль (p=0,01577); T2 Д-инсулин по сравнению с T1 Д-инсулин (p=0,8987); T1 Д-инсулин против T0 Д-инсулин (p=0,01817); (**): T2 Д-инсулин против T0 Д-инсулин (p=0,003933); (****): T3 Д-инсулин против T2 Д-инсулин (p=0,006439).

Note: T0: 1 sample: before the introduction of alloxan; T1: 2nd sampling: 15 days after the introduction of alloxan; T2: 3rd sample: 1 month after the onset of treatment with metformin and insulin; T3: 4th sample: 2 months after the onset of treatment with metformin and insulin Each value corresponds to the mean (X) ± standard deviation of the Student's test for comparing two averages: (*): T1 D-metformin vs. T0 D-metformin; (p=0.06459) (**): T1 K-control vs. T0 D-control (p=0.01577; T2 D-insulin vs. T1 D-insulin (p=0.8987); T1 D-insulin vs. T0 D-insulin (p=0.01817; (**): T2 D-insulin vs. T0 D-insulin (p=0.003933; (****): T3 D-insulin vs. T2 D-insulin (p=0.006439).

выми ЛПНП (1819 против 2464 в соответствующем контроле). Площади под кривыми ЛПОНП и ЛПВП были мало изменены, 1692 и 1002 соответственно, по сравнению с 1671,4 и 1005,4 в соответствующих контрольных группах. В случае лечения инсулином мы зафиксировали значительное улучшение электрофоретического профиля. Таким образом, оценка площадей показала их уменьшение под ЛПОНП и ЛПНП, а также под ЛПВП. Таким образом, мы зарегистрировали 1792, 714 и 620 соответственно по сравнению с соответствующими контрольными группами, для которых результаты показали: 2464, 1671,4 и 1005,4.

Заключение

В нашем исследовании мы обратили внимание на метаболические нарушения, вызванные экспериментальным диабетом у крыс Вистар после введения аллоксана, вызванного экспериментальным диабетом. Результаты показали, что эта патология является сложной и многофакторной. Аллоксан приводит к развитию диабета, характеризующийся полиурией, полидипсией, связанный с гипергликемией, гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. Кроме того, результаты, полученные в ходе нашего исследования, показали, что введение инсулина и метформина аллоксанизированным крысам привело к регрессу метаболических нарушений. Мы зафиксировали: - антигипергликемическое действие, снижение уровня холестерина, триглицеридов, а также снижение уровня ЛПНП и ЛПВП. При сравнительной характеристике инсулина и метформина обнаружено, что инсулин оказывает более сильное гипогликемическое действие, но не предотвращает потерю веса экспериментальных животных. На уровне биохимического метаболизма мет-

формин значительно влияет на метаболические процессы и действует через более короткий период времени в отличие от инсулина (уровень триглицеридов и холестерина). Следовательно, инсулин обладает большим гипогликемическим эффектом, метформин лучше влияет на регуляцию биохимического метаболизма, его эффект проявляется в более короткое время.

Литература/References

1. Кузнецова ЛА, Давыдова ДВ, Чернавский СВ, Стремoux АА. Классификация сахарного диабета: новый взгляд на проблему. *Лечащий врач*. 2022;(5-6):84-90. [Kuznetsova LA, Davydova DV, Chernavsky SV, Stremoukhov AA. Classification of diabetes mellitus: a new look at the problem. *The Attending Physician*. 2022;(5-6):84-90. (In Russian)] DOI:10.51793/OS.2022.25.6.015
2. Даренская МА, Колесникова ЛИ, Колесников СИ. Окислительный стресс: патогенетическая роль в развитии сахарного диабета и его осложнений, терапевтические подходы к коррекции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021; 2(171):136-149. [Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative stress: pathogenetic role in the development of diabetes mellitus and its complications, therapeutic approaches to correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 2(171):136-149. (In Russian)]
3. Яшанова МИ, Щербатюк ТГ, Николаев ВЮ. Валидность моделей экспериментального диабета для изучения окислительного стресса. *Журнал медико-биологических исследований*. 2019; 1(7): 66-78. [Yashanova MI, Shcherbatyuk TG, Nikolaev VU. Validity of experimental diabetes models for the study of oxidative stress. *Journal of Biomedical Research*. 2019; 1(7):66-78. (In Russian)] DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.1.66
4. Тронько НД, Зак КП. Современные достижения клинической патофизиологии в изучении патогенеза сахарного

диабета 1-го и 2-го типа у человека. *Международный эндокринологический журнал*. 2019; 6(15):422-434. [Tronko ND, Zak KP. Modern achievements of clinical pathophysiology in the study of the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus in humans. *International Endocrinological Journal*. 2019; 6(15):422-434. (In Russian)] DOI: 10.22141/2224-0721.15.6.2019.185403

5. Батищева ГА, Бибики ЕЮ, Кетова ЕС. Экспериментальные модели сахарного диабета (литературный обзор). *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2022; 90:25-31. [Batishcheva GA, Bibik EV, Ketova EU. Experimental models of diabetes mellitus (Literature review). *Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozem region*. 2022; (90):25-31. (In Russian)]

6. Бафаев ЖТ, Мавланов АА, Хамидова ЗН. Особенности типологических свойств животных в клиническом течении экспериментальной модели аллоксанового диабета. *Новый день в медицине*. 2022; 1(39):257-263. [Bafaev ZT, Mavlanov AA, Khamidova ZN. Features of typological properties of animals in the clinical course of the experimental model of alloxan diabetes. *A New Day in Medicine*. 2022; 1(39):257-263. (In Russian)]

7. Косимова ДС. Изучение элементного спектра крови у мышей с сахарным диабетом. *Современные инновации*. 2020; 4(38):11-12. [Kosimova DS. Study of the elemental spectrum of blood in the mice with diabetes mellitus. *Modern Innovations*. 2020; 4(38):11-12. (In Russian)]

8. Ральченко ИВ, Герберт ИЯ, Грачева НВ, Ральченко ЕС. Состояние липидного обмена, гемокоагуляции и антиоксидантная активность у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом при обычной терапии и терапии дополненной Компливитом. *Вестник гинекологии*. 2011; 1(7):118-118. [Ralchenko IV, Herbert IA, Gracheva NV, Ralchenko ES. The state of lipid metabolism, hemocoagulation and antioxidant activity in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with conventional therapy and therapy supplemented with Complivit. *Bulletin of Gynecology*. 2011; 1(7):118-118. (In Russian)]

9. Среднева ЛА, Ключева ЮН, Емельянов ВВ, Мухлынина ЕА, Гетте ИФ, Данилова ИГ. Взаимосвязь между морфофункциональным состоянием эндокринного аппарата и островковым фиброзом поджелудочной железы старых крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом и при его коррекции альфа-липоевой кислотой. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2022; 3(19):210-221. [Sredneva LA, Klyueva YN, Emelyanov VB, Mukhlynina EA, Gette IF, Danilova IG. The relationship between the morphofunctional state of the endocrine apparatus and islet fibrosis of the pancreas of old rats with experimental alloxan diabetes and its correction with alpha-lipoic acid. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2022; 3(19):210-221. (In Russian)] DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-210-221

10. Деркач КВ, Романова ИВ, Зорина ИИ, Бахтюков АА, Перминова АА, Иванцов АО, Шпаков АО. Влияние высокой дозы метформина на метаболические показатели и функциональное состояние печени у мышей линии AGOUTIC меланокортиновым типом ожирения. *Успехи геронтологии*. 2019; 3(32):431-438. [Derkach KV, Rommanova IV, Zorina II, Bakhtyukov AA, Perminova AA, Ivantsov AO, Shpakov AO. The effect of a high dose of metformin on metabolic parameters and functional state of the liver in AGOUTIC mice with melanocortin type of obesity. *The Successes of Gerontology*. 2019; 3(32):431-438. (In Russian)]

11. Телушкин ПК, Потапов ПП, Медведева НБ. Инсулиновая гипогликемия и активация глюконеогенеза в печени крыс с сахарным диабетом. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; (1):90. [Telushkin PC, Potapov PP, Medvedeva

NB. Insulin hypoglycemia and activation of gluconeogenesis in the liver of rats with diabetes mellitus. *Modern Problems of Science and Education*. 2022; (1):90. (In Russian)] DOI: 10.17513/spno.31510

12. Паштаев НП, Поздеева НА, Гаглоев БВ, Школьник ГС, Крестов ДС, Аль Дарраджи ИОХ. Влияние краткосрочной инсулинотерапии на концентрацию сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) во внутриглазной жидкости в эксперименте. *Вестник офтальмологии*. 2020; 3(136):59-63. [Pashataev NP, Pozdeyeva NA, Gagloev BV, Shkolnik GS, Krestov DS, Al Darraji IOH. The effect of short-term insulin therapy on the concentration of vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) in the intraocular fluid in the experiment. *Bulletin of Ophthalmology*. 2020; 3(136):59-63. (In Russian)] DOI: 10.17116/oftalma202013603159

13. Куркин ДВ, Морковин ЕИ, Бакулин ДА, Горбунова ЮВ, Стрыгин АВ, Робертус АИ, Макаренко ИЕ, Сапарова ВБ, Драй РВ, Петров ВИ. Современные представления о патогенезе сахарного диабета 2-го типа. *Вестник волгоградского государственного медицинского университета*. 2022; 4(19):34-49. [Kurkin DV, Morkovin EI, Bakulin DA, Gorbunova YV, Strygin AV, Robertus AI, Makarenko IE, Saparova WB, Dry RV, Petrov VI. Modern ideas about the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2022; 4(19):34-49. (In Russian)] DOI: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-34-49

14. Телесманич НР, Микашенович ЗИ, Коновальчик МА. Молекулярно-метаболические механизмы сахарного диабета 1 и 2 типа, лабораторная диагностика. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 7(203):177-184. [Tyelesmanich NR, Mikashenovich ZI, Konovalchik MA. Molecular and metabolic mechanisms of type 1 and type 2 diabetes mellitus, laboratory diagnostics. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; 7(203):177-184. (In Russian)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-177-184

15. Вольхина ИВ, Бутолин ЕГ. Оксидативный стресс и изменения показателей обмена сиалогликоконъюгатов печени крыс с аллоксановым сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2022; 3(25):249-255. [Volkhina IV, Butolin EG. Oxidative stress and changes in liver sialoglycoconjugate metabolism in rats with alloxan diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2022; 3(25):249-255. (In Russian)] DOI: 10.14341/DM12763

Сведения об авторах

Ральченко Ирина Викторовна, д.б.н., профессор, Тюменский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 625003, г. Тюмень, ул. Пирогова, 3; тел.: +8(3452)597433, e-mail: ralchenko-i@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4375-078X>

Шилали Самия, аспирант, Тюменский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 625003, г. Тюмень, ул. Пирогова, 3; тел.: +8(3452)597433, e-mail: samiachilali2015@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-7236-2436>

Толстогузов Сергей Николаевич, к.б.н., доцент, Тюменский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 625003, г. Тюмень, ул. Пирогова, 3; тел.: +8(3452)597455, e-mail: s.n.tolstoguzov@utmn.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2332-7543>

Author information

Irina V. Ralchenko, Doctor of Biological Sciences, Professor, Tyumen State University; Address: 3 Pirogova str., Tyumen, Russian Federation 625003; Phone: +8(3452)597433, e-mail: ralchenko-i@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4375-078X>

Samiya Shilali, Postgraduate student, Tyumen State University; Address: 3 Pirogova str., Tyumen, 625003, Russian Federation; Phone: +8(3452)597433, e-mail: samiachilali2015@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7236-2436>

Sergey N. Tolstoguzov, Cand. of Biol. Sci. Associate Professor, Tyumen State University; Address: 3 Pirogova str., Tyumen, Russian Federation 625003; Phone: +8(3452)597455, e-mail: s.n.tolstoguzov@utmn.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2332-7543>

Дата поступления: 03.03.2023

Дата рецензирования: 29.04.2023

Принято к публикации: 25.05.2023

Received 03 March 2023

Revision Received 29 April 2023

Accepted 25 May 2023