

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 576.385

DOI: 10.17072/1994-9952-2019-1-101-108.

**Т. А. Веселова, А. С. Корягин, Н. В. Быкова, А. И. Стародумова,
Е. С. Самсонова, А. П. Веселов**

Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЭРИТРОЦИТОВ КРЫС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА ДО И ПОСЛЕ КУРСОВОГО ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО КОМПЛЕКСА «ХИТОЗАН-ИНСУЛИН-НАНОЧАСТИЦЫ ЗОЛОТА»

Представлены результаты исследования параметров эритроцитов крыс с сахарным диабетом I типа до и после курса заместительной терапии, осуществляемого введением комплекса «хитозан-инсулин-наночастицы золота». Объектом служили белые беспородные крысы-самки с аллоксановым сахарным диабетом. При проведении курса животным перорально в течение 10 дней вводили наноструктурированный комплекс. Тяжесть патологии и эффективность проводимой терапии тестировали по уровню глюкозы и гликированного гемоглобина в крови животных. У экспериментальных животных определяли активность свободнорадикального окисления, состав липидов, акустические параметры эритроцитов и эритроцитарные индексы до и после проведенного курса заместительной терапии. Обнаружены повышенные концентрации глюкозы, гликированного гемоглобина в крови, снижение среднего объема эритроцитов (MCV) и уменьшение количества гемоглобина в эритроците (MCH), накопление сфингомиелина, уменьшение фосфатидилхолина в мембранах эритроцитов, снижение упругости клеток. Проведение курса оказывало корригирующее действие на эти показатели. Изменения структурно-функциональных характеристик эритроцитов при сахарном диабете отражают как наличие патологии, так и эффективность проводимой терапии и, следовательно, имеют определенную диагностическую значимость.

Ключевые слова: сахарный диабет; аллоксан; эритроциты; хитозан-инсулин-наночастицы золота.

**T. A. Veselova, A. S. Koryagin, N. V. Bykova, A. I. Starodumova,
E. S. Samsonova, A. P. Veselov**

Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhni Novgorod, Russian Federation

PHYSICO-CHEMICAL PARAMETERS OF ERYTHROCYTES IN RATS WITH THE I TYPE DIABETES BEFORE AND AFTER ORAL COURSE ADMINISTRATION OF THE NANOSTRUCTURED COMPLEX «CHITOSAN-INSULIN-GOLD NANOPARTICLES»

Presents the results of the study of parameters of erythrocytes of rats with diabetes mellitus type 1 before and after substitution therapy course with the complex "chitosan-insulin-gold nanoparticles" oral administration. The objects of the study were white mongrel female rats with alloxan diabetes mellitus. During the substitution therapy course animals with diabetes were administered with nanostructured complex orally for 10 days. The severity of the pathology and the effectiveness of the therapy were tested for the level of glucose and glycated hemoglobin in blood. To assess the possibility erythrocytes structural parameters usage in diabetes mellitus diagnostics in experimental animals, the activity of free radical oxidation, lipid composition, erythrocytes acoustic parameters and indices were determined before and after substitution therapy course. In rats with alloxan diabetes mellitus type 1, elevated concentrations of glucose, glycated hemoglobin in blood, decrease in average volume of red blood cells (MCV) and in hemoglobin amount in red blood cell (MCH), decrease in phosphatidylcholine amount in membranes of red blood cells, decrease in erythrocyte elasticity, and accumulation of sphingomyelin were detected. Substitution therapy course with the complex "chitosan-insulin-gold nanoparticles" oral administration had a corrective effect on these indicators. Changes in structural and functional characteristics of red blood cells in case of diabetes reflect both the presence of the pathology and the effectiveness of the therapy and, therefore, have a certain diagnostic significance.

Key words: diabetes mellitus; alloxan; erythrocytes; chitosan-insulin-gold nanoparticles.

В настоящее время сахарный диабет является одной из важнейших медицинских и социальных проблем в мире, что обусловлено неизлечимым те-

чением болезни и возникновением различных осложнений [Смолянский, Лифляндский, 2004].

Основным методом заместительной терапии

сахарного диабета I типа является регулярное инъекционное введение инсулина. Данный способ обладает существенными недостатками: сложность соблюдения больным режима и схемы лечения, боли и дискомфорт от постоянных инъекций.

Пероральный путь доставки инсулина является самым удобным для пациентов. Однако он требует наличия сложных и наукоемких препаратов из-за нестабильности белков в условиях желудочно-кишечного тракта [Dамге, Рейс, Майнент, 2008; Зубаеров, Ларионова, 2009]. Для стабилизации инсулина в этих условиях возможно использование нанокомпозитов «хитозан-золото» [Корягин и др., 2012].

Эритроциты претерпевают серьезные изменения структуры и функций при сахарном диабете, которые во многом определяют тяжесть течения заболевания и могут быть использованы для диагностики тяжести патологии и контроля эффективности лечения.

Цель работы – исследование сахаропонижающей активности комплекса «хитозан-инсулин-наночастицы золота» при однократном пероральном введении в условиях моделирования сахарного диабета I типа у крыс, и анализ некоторых физико-химических параметров эритроцитов животных с сахарным диабетом до и после курсового перорального введения комплекса.

Материалы и методы исследования

Материалы

Объектом исследования являлись белые беспородные крысы-самки половозрелого возраста массой 180–200 г.

Было проведено две серии экспериментов.

В первой серии исследовали влияние комплекса «хитозан-инсулин-наночастицы золота» на концентрацию глюкозы в крови крыс с сахарным диабетом I типа при однократном пероральном введении препарата.

Во второй серии исследований изучали действие курсового перорального введения комплекса «хитозан-инсулин-наночастицы золота» (курса заместительной терапии) на некоторые физико-химические параметры эритроцитов крови крыс с сахарным диабетом I типа (содержание гемоглобина и его гликированной фракции в эритроцитах, средний объем, упругость клеток, липидный состав и состояние свободнорадикального окисления в эритроцитах). Сахарный диабет у крыс вызывали однократным внутримышечным введением животным аллоксана в количестве 100 мг/кг массы. Патология развивалась не ранее чем через 5 сут. после инъекции.

Наноструктурированный комплекс «хитозан-инсулин-наночастицы золота» синтезирован на кафедре высокомолекулярных соединений и кол-

лоидной химии химического факультета ННГУ им. Н.И. Лобачевского и предоставлен профессором кафедры Л.А. Смирновой.

Животные первой серии были разделены на 3 экспериментальные группы по 5 крыс в каждой: 1-я – интактные животные без каких-либо воздействий, 2-я – животные с аллоксановым сахарным диабетом после однократного перорального введения наноструктурированного комплекса «хитозан-наночастицы золота» (контроль), 3-я – крысы с сахарным диабетом после однократного перорального введения наноструктурированного комплекса «хитозан-инсулин-наночастицы золота» (опыт).

В первой серии опытов комплекс «хитозан-инсулин-наночастицы золота» вводили однократно через рот при помощи зонда в объеме 1 мл на животное, что соответствовало дозам: хитозан – 100 мг/кг, золото – 0.25 мг/кг, инсулин – 50 МЕ/кг массы. Контрольным животным вводили комплекс «хитозан-наночастицы золота». Кровь для оценки концентрации глюкозы забирали из хвостовой вены через 1, 2, 3, 6, 24 ч. после введения комплекса.

Во второй экспериментальной серии животные были разделены на 4 экспериментальные группы по 5 животных в каждой. 1-я – интактные животные, 2-я – контрольные животные с аллоксановым сахарным диабетом без терапии, 3-я – крысы с сахарным диабетом после курсового перорального введения наноструктурированного комплекса «хитозан-наночастицы золота» (плацебо), 4-я – крысы с сахарным диабетом после курсового перорального введения наноструктурированного комплекса «хитозан-инсулин-наночастицы золота» (опыт, заместительная терапия).

Через 10 сут. после начала моделирования диабета крысам 3-й и 4-й групп в течение 10 дней с периодичностью 1 раз в сутки перорально вводили наноструктурированные комплексы «хитозан-наночастицы золота» и «хитозан-инсулин-наночастицы золота», соответственно, в том же объеме и в тех же дозах, что и в предыдущей серии. На следующие сутки после окончания проведения курса заместительной терапии у животных из подъязычной вены брали кровь для анализа.

Экспериментальные работы были выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных.

Материалом исследования служила цельная кровь, стабилизированная ЭДТА-К₃, плазма и гемолизат эритроцитов.

Плазму получали центрифугированием цельной крови при 3000 об/мин. в течение 15 мин. при комнатной температуре. Эритроциты дважды от-

мывали физиологическим раствором, гемолизат получали путем замораживания и оттаивания суспензии.

Методы исследования

Эритроцитарные индексы крови крыс оценивали с помощью гематологического анализатора Abacus Junior.

Концентрацию глюкозы в образцах крови определяли с помощью глюкозооксидазного метода с использованием набора реагентов «Глюкоза ДДС», гликированного гемоглобина – методом аффинной хроматографии с использованием набора реагентов «Гликогемотест».

Оценку состояния процессов свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы защиты в эритроцитах крыс проводили, используя метод Fe^{2+} -индуцированной биохемилюминесценции (БХЛ) на биохемилюминометре Lum-100. Определяли два параметра: 1) интенсивность свободнорадикального окисления (I max), характеризующую количество свободных радикалов в пробе; 2) светосумму хемилюминесценции (S) – величину, обратную общей антиоксидантной активности пробы, характеризующую способность данного субстрата тормозить реакции окисления [Кузьмина, Нелюбин, Щенникова, 1983].

Липидный состав эритроцитов анализировали методом тонкослойной хроматографии. Липиды экстрагировали с использованием метода Фолча с модификациями. Липиды фракционировали последовательно в двух системах растворителей: хлороформ-метанол-вода-н-гептан (65 : 25 : 4:9) (фракционирование фосфолипидов), а затем в системе н-гептан-диэтиловый эфир-уксусная кислота (95 : 4:1) (фракционирование нейтральных липидов). Для качественного анализа хроматограммы обрабатывали 10%-ным раствором фосфорномолибденовой кислоты в этаноле и нагревали [Шаршунова, Шварц, Михалец, 1980]. Для количественной оценки содержания отдельных фракций липидов пластинки сканировали. Затем при использовании программы ONE-Dscan оценивали относительное содержание каждой фракции (выражали в процентах от суммы липидов).

Упругость эритроцитов определяли с помощью акустического анализатора «БИОМ». Акустический анализатор проводит последовательное измерение резонансных частот акустических ячеек с цельной кровью и плазмой, выражает связь между этими характеристиками через акустический параметр (АКП), определяет скорость и поглощение ультразвука компонентом исследуемой среды [Клемина и др., 2014]. Этот метод дает возможность в течение нескольких минут получить данные о структурных характеристиках биообразцов [Гурбатов и др., 2009].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием двух критериев для множественных сравнений: критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони и критерия Крускала-Уоллиса (для статистической обработки показателей активности свободнорадикального окисления и липидного профиля эритроцитов экспериментальных животных) [Гланц, 1998].

Результаты и их обсуждение

Введение крысам аллоксана в количестве 100 мг/кг массы спустя 5 сут. приводило к резкому увеличению содержания глюкозы в крови (> 20 ммоль/л), что свидетельствовало о нарушении продукции инсулина и достаточно тяжелом течении заболевания.

После однократного перорального введения экспериментальным животным с сахарным диабетом наноструктурированного комплекса «хитозан-инсулин-наночастицы золота» содержание глюкозы снижалось относительно этого же показателя у контрольных животных (рис. 1). Максимальное снижение содержания глюкозы в крови наблюдали через 2–3 ч. после введения комплекса, через 6 ч. содержание глюкозы в крови постепенно увеличивалось, достигая максимальных значений к 24 ч. после введения препарата. Однако, показатель содержания глюкозы в крови крыс после введения наноструктурированного комплекса «хитозан-инсулин-наночастицы золота» не достигал критических значений исходного уровня (рис. 1).

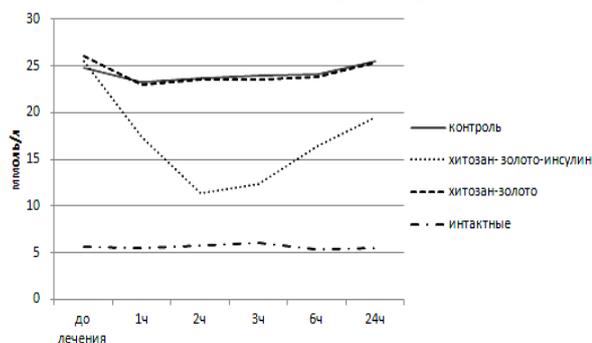


Рис. 1. Изменение концентрации глюкозы в крови крыс с сахарным диабетом в течение суток после однократного перорального введения комплекса «хитозан-инсулин-наночастицы золота»

Результаты этой серии исследований позволяют заключить, что инсулин в составе наноструктурированного комплекса «хитозан-инсулин-наночастицы золота» частично защищен от разрушающего действия протеаз, проникает из полости кишечника в кровь и в течение нескольких часов проявляет свою сахаропонижающую активность.

Выявленные эффекты послужили основанием для

изучения терапевтической эффективности комплекса при его курсовом пероральном применении.

После курсового введения препарата «хитозан-инсулин-наночастицы золота» концентрация глюкозы в крови крыс с сахарным диабетом была также меньше по сравнению с таковой у животных без проводимой терапии (контроль), но не достигала уровня интактных животных (рис. 2).

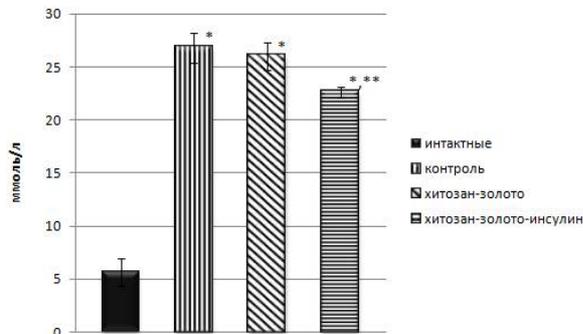


Рис. 2. Концентрация глюкозы в крови крыс с сахарным диабетом до и после курсового введения комплекса «хитозан-инсулин-наночастицы золота».

* – $p < 0.05$ по сравнению с интактными животными; ** – $p < 0.05$ по сравнению с контролем

У крыс с аллоксановым сахарным диабетом гипергликемия сопровождалась значительным увеличением содержания гликированного гемоглобина в крови (рис. 3). Содержание гликированного гемоглобина в крови экспериментальных животных после курса заместительной терапии наноструктурированным комплексом с инсулином значительно ($p < 0.05$) снижалось по сравнению с контролем. После введения крысам комплекса «хитозан-наночастицы золота» показатели содержания глюкозы и гликированного гемоглобина крови не отличались от таковых в контроле.

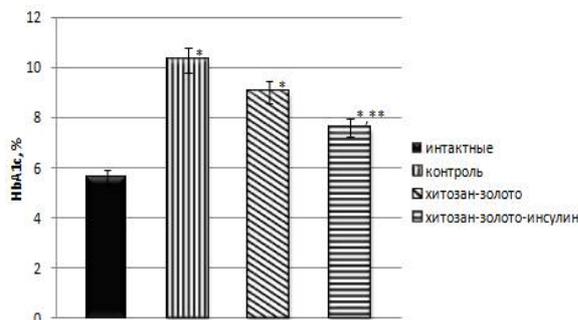


Рис. 3. Содержание гликированного гемоглобина в крови крыс с сахарным диабетом до и после курса заместительной терапии и интактных животных.

* – $p < 0.05$ по сравнению с интактными животными; ** – $p < 0.05$ по сравнению с контролем

Полученные результаты свидетельствуют о наличии положительного эффекта от перорального

введения животным комплекса с инсулином и позволяют предположить наличие структурно-функциональных перестроек эритроцитов у крыс с сахарным диабетом до лечения и их частичную коррекцию после проводимой терапии.

У крыс с сахарным диабетом до лечения происходило снижение среднего объема эритроцитов (MCV) и уменьшение содержания гемоглобина в эритроците (MCH) (рис. 4, 5). После курсового перорального введения крысам с сахарным диабетом комплекса «хитозан-инсулин-наночастицы золота» средний объем клеток и содержание гемоглобина в эритроците не отличались от таковых у интактных животных. Курсовое введение экспериментальным животным с сахарным диабетом комплекса «хитозан-наночастицы золота» не оказывало подобного влияния.

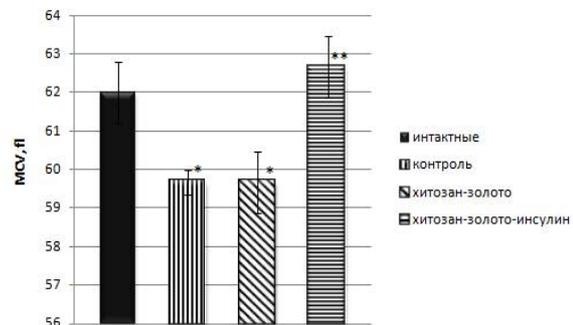


Рис. 4. Средний объем эритроцитов (MCV) крыс с сахарным диабетом до и после курса заместительной терапии и у интактных животных.

* – $p < 0.05$ по сравнению с интактными животными; ** – $p < 0.05$ по сравнению с контролем

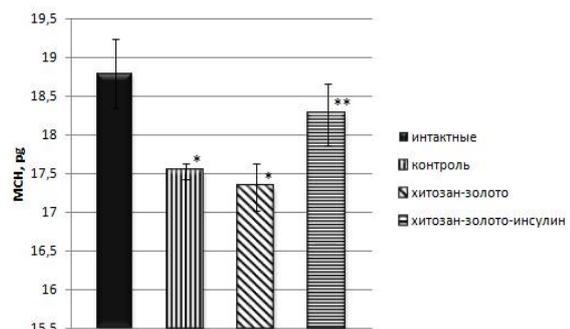


Рис. 5. Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) крыс с сахарным диабетом до и после курса заместительной терапии и у интактных животных.

* – $p < 0.05$ по сравнению с интактными животными; ** – $p < 0.05$ по сравнению с контролем

Количество гемоглобина в эритроцитах определяет вязко-эластичные свойства клеток. Снижение содержания гемоглобина в эритроцитах может приводить к повышению деформируемости клеток [Новицкий, Гольдберг, Уразова, 2009].

В представленной работе акустическим методом обнаружено уменьшение упругости эритроцитов в крови животных с сахарным диабетом до лечения относительно intactных крыс (рис. 6). Полученные изменения могут быть связаны с уменьшением концентрации гемоглобина в эритроците и уменьшением объема клеток.

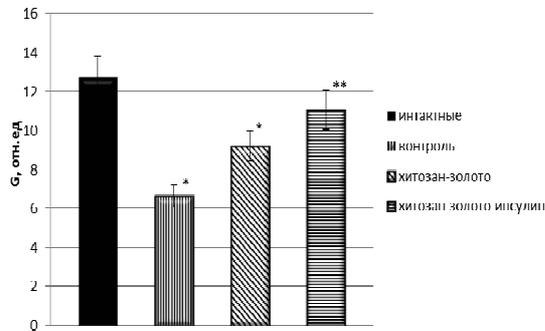


Рис. 6. Упругость (G) эритроцитов крыс с сахарным диабетом до и после курса заместительной терапии и у intactных животных.

* – $p < 0.05$ по сравнению с intactными животными; ** – $p < 0.05$ по сравнению с контролем

После перорального введения крысам с сахарным диабетом комплекса «хитозан-нано-частицы золота» упругость эритроцитов повышалась, акустический параметр клеток не отличался от такового у intactных животных. Такого выраженного корректирующего эффекта на упругость эритроцитов крыс с сахарным диабетом препарата «хитозан-нано-частицы золота» не обнаружено.

Изменения физических параметров эритроцитов могут быть обусловлены не только внутриклеточной вязкостью, но и структурными особенностями мембраны эритроцитов.

При сахарном диабете происходит нарушение равновесия между свободнорадикальным окислением (СРО) и антиоксидантной активностью (АОА) в биологических средах и тканях организма. Сдвиг баланса СРО-АОА в сторону активации свободнорадикального окисления и накопления свободных радикалов в эритроцитах является причиной снижения в мембранах ненасыщенных липидов и, как следствие, снижения деформируемости клеток [Балаболкин, 2002].

В представленной работе в эритроцитах крыс с сахарным диабетом наблюдается выраженная тенденция к накоплению свободных радикалов (повышению I_{max}) и ингибированию активности антиоксидантной системы защиты (повышению S) по сравнению с intactными животными (рис. 7, 8). Введение животным с сахарным диабетом комплекса «хитозан-нано-частицы золота» приводило к еще более выраженному увеличению количества свободных радикалов в эритроцитах и ингибированию антиокси-

дантной системы по сравнению с показателями у intactных животных.

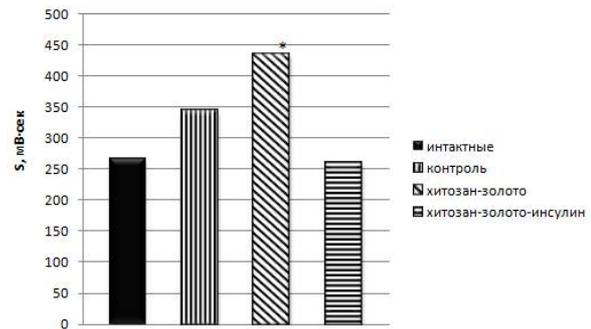


Рис. 7. Светосумма биохимилуминесценции в эритроцитах крыс с сахарным диабетом до и после курса заместительной терапии и у intactных животных.

* – $p < 0.05$ по сравнению с intactными животными

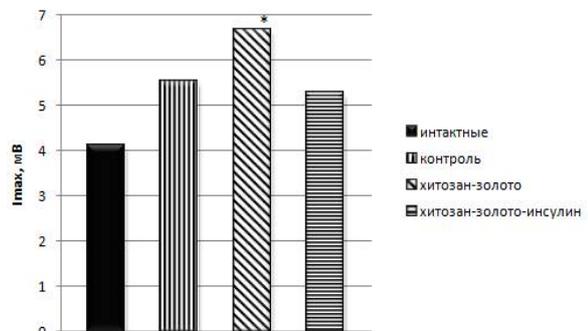


Рис. 8. Интенсивность биохимилуминесценции в эритроцитах крыс с сахарным диабетом до и после курса заместительной терапии и у intactных животных

* – $p < 0.05$ по сравнению с intactными животными

После курсового введения крысам наноструктурированного комплекса «хитозан-инсулин-нано-частицы золота» подобного эффекта не наблюдалось, показатели БХЛ не отличались от таковых у intactных животных.

Вязко-эластические свойства мембран эритроцитов во многом зависят от состава липидов. Вязкость мембраны меньше, если в составе липидов преобладают ненасыщенные фосфолипиды, например, фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилэтаноламин (ФЭА) и увеличивается при высоком содержании насыщенных фосфолипидов, примером которых является сфингомиелин (СМ), а также при накоплении в мембранах холестерина [Срубиллин, Еникеев, 2012].

Изучение состава липидов эритроцитов крыс с сахарным диабетом до лечения показало, что в красных клетках крови происходит накопление сфингомиелина и уменьшение фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина по сравнению с показателями intactных животных (таблица). Лечение крыс с использованием комплекса «хитозан-

инсулин-наночастицы золота» приводило к снижению содержания сфингомиелина и накоплению фосфатидилхолина в эритроцитах по сравнению с показателями контрольной группы. Содержание этих фосфолипидов в эритроцитах животных с сахарным диабетом после лечения не отличалось от такового у интактных крыс, однако уровень ФЭА в эритроцитах оставался низким.

Относительное содержание отдельных фракций фосфолипидов в эритроцитах крыс с сахарным диабетом до и после курса заместительной терапии и у интактных животных

Группа животных	Относительное содержание отдельных фракций фосфолипидов, %			
	СМ	ФХ	ЛФХ	ФЭА
Интактные	0.74	28.15	0.53	20.07
Контроль	2.15*	10.04*	0.70	13,00*
Хитозан-золото	1.02	10.86*	0.22	11.61*
Хитозан-золото-инсулин	0.43**	18.51**	0.25	14.61*

* – $p < 0.05$ по сравнению с интактными животными; ** – $p < 0.05$ по сравнению с контролем.

После введения крысам с сахарным диабетом комплекса «хитозан-наночастицы золота» не обнаружено такого выраженного корригирующего эффекта на состав фосфолипидов эритроцитов.

Уровень холестерина в эритроцитах крыс с сахарным диабетом как до лечения, так и после курсового введения комплексов «хитозан-наночастицы золота», «хитозан-наночастицы золота-инсулин» существенно не изменялся по сравнению с таковым у интактных животных.

Сдвиг баланса СРО-АОА в сторону накопления свободных радикалов, фосфолипидные перестройки эритроцитов крыс при сахарном диабете до и после проводимой терапии, позволяющие предположить увеличение вязкостных характеристик мембраны клеток до лечения и их коррекцию после курсового введения крысам препарата «хитозан-наночастицы золота-инсулин», не сопровождались, соответственно, повышением упругости эритроцитов до лечения и снижением акустического параметра клеток после проводимой терапии. Таким образом, изменения вязко-эластичных свойств эритроцитов крыс при сахарном диабете были обусловлены в основном снижением содержания гемоглобина в клетках. Нормализация содержания гемоглобина в эритроцитах крыс с сахарным диабетом после проводимой терапии с инсулином сопровождалась восстановлением упругости клеток.

В настоящее время стремительный рост популяции больных сахарным диабетом в мире приводит к увеличению числа пациентов с диабетическим поражением почек. Хроническая болезнь почек является одной из ведущих причин анемии

[Мартынов и др., 2018]. В комплексной диагностике анемий при сахарном диабете возможным является использование акустического анализа упругости эритроцитов.

Заключение

Моделирование сахарного диабета I типа приводит к резкому повышению содержания глюкозы и гликированного гемоглобина в крови экспериментальных животных, а также структурно-функциональным перестройкам эритроцитов, регистрируемым биохимическими и акустическим методами.

Однократное пероральное введение препарата «хитозан-инсулин-наночастицы золота» значительно снижает концентрацию глюкозы в крови диабетических животных. Проведение курса заместительной терапии пероральным введением наноструктурированного комплекса «хитозан-инсулин-наночастицы золота» также приводит к снижению содержания глюкозы и гликированного гемоглобина в крови и обеспечивает коррекцию физико-химических показателей красных клеток крови крыс с экспериментальным сахарным диабетом I типа.

В комплексной диагностике сахарного диабета – оценке наличия осложнений, тяжести течения патологии, эффективности проводимой терапии, возможно использование акустических методов исследования эритроцитов, позволяющих быстро и точно оценить изменения физических параметров клеток.

Авторы выражают искреннюю благодарность к.б.н., генеральному директору фирмы «БИОМ» В.А. Клемину за оказание консультативной помощи при проведении акустических исследований эритроцитов, а также д-ру хим. наук, профессору кафедры высокомолекулярных соединений и коллоидной химии химического факультета ННГУ им. Н.И. Лобачевского Л.А. Смирновой за создание наноконструктов и возможность их использования в работе.

Библиографический список

- Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2002. № 4. С. 8–16.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
- Гурбатов С.Н. и др. Акустический анализ состава сыворотки крови человека // Акустический журнал. 2009. Т. 55, № 4–5. С. 496–505.
- Зубаерова Д. Х., Ларионова Н. И. Неинвазивные системы доставки инсулина // Биомедицинская

- химия. 2009. Т. 54, № 3. С. 249–265.
- Клемина А.В. и др. Перспективы развития акустической интерферометрии // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2014. № 1 (2). С. 163–167.
- Корягин А.С. и др. Адаптогенные эффекты наноконструктов хитозан-золото в условиях моделирования гипоксии // Перспективные материалы. 2012. № 5. С. 53–57.
- Кузьмина Е.И., Нелюбин А.С., Щенникова М.К. Применение индуцированной хемилюминесценции для оценок свободнорадикальных реакций в биологических субстратах // Биохимия и биофизика микроорганизмов. Горький, 1983. С. 179–183.
- Мартынов С.А. и др. Распространенность анемии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа с поражением почек // Сахарный диабет. 2017. Т.20, № 5. С. 318–328.
- Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И. Патология физиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 848 с.
- Смолянский Б. Л., Лифляндский В. Г. Лечение сахарного диабета. СПб.: Нева, 2004. 382 с.
- Срубиллин Д.В., Еникеев Д.А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на проницаемость и липидный спектр мембран эритроцитов у крыс при интоксикации дихлорэтаном // Фундаментальные исследования. 2012. № 10–2. С. 318–323.
- Шаршунова М., Шварц В., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии. М.: Мир, 1980. 612 с.
- Damge C., Reis C.P., Maincent P. Nanoparticle strategies for the oral delivery of insulin // Expert Opinion on Drug Delivery. 2008. Vol. 5, № 1. P. 1–24.
- Gurbatov S.N. et al. [Acoustic analysis of the composition of human serum]. *Akustičeskij žurnal*. V. 55, N 4-5 (2009): pp. 496-505. (In Russ.).
- Zubaerova D.X., Larionova N.I. [Non-invasive insulin delivery systems]. *Biomedicinskaja chimija*. V. 54, N. 3 (2009): pp. 249-265. (In Russ.).
- Klemina A.V. et al. [Prospects for the development of acoustic interferometry]. *Vestnik Nižegorodskogo universiteta im. N.I. Lobačevskogo*. N. 1 (2) (2014): pp. 163-167. (In Russ.).
- Koryagin A.S. et al. [Adaptogenic effects of chitosan-gold nanocomposites in simulation of hypoxia]. *Perspektivnye materialy*. N 5 (2012): pp. 53-57. (In Russ.).
- Kuz'mina E.I., Nelyubin A.S., Schennikova M.K. [The use of induced chemiluminescence for evaluation of free radical reactions in biological substrates]. *Biochimija i biofizika mikroorganizmov* [Biochemistry and biophysics of microorganisms]. Gor'kij, 1983, pp. 179-183. (In Russ.).
- Martynov C.A. et al. [Prevalence of anemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus with chronic renal disease]. *Sacharnyj diabet*. V. 20, N 5 (2017): pp. 318-328. (In Russ.).
- Novitskij V.V., Gol'dberg E.D., Urazova O.I. *Patofiziologija* [Pathophysiology]. Moscow, GOËTAR-Media Publ., 2009. 848 p. (In Russ.).
- Smolyanskij B.L., Lifyandskij V.G. *Lečenie sacharnogo diabeta* [Treatment of diabetes]. St-Peterburg, Neva Publ., 2004. 382 p. (In Russ.).
- Srubilin D.V., Enikeev D.A. [The impact of low intensive laser radiation on permeability and lipid spectrum of erythrocyte membranes in rats intoxicated with dichloroethane]. *Fundamentalnye issledovanija*. N 10-2 (2012): pp. 318-323. (In Russ.).
- Sharshunova M., Shvarts V., Mikhalets Ch. *Tonkoslojnaja chromatografija v farmacii i kliničeskoj biochimii* [Thin-layer chromatography in in biochemistry and pharmacy]. Moscow, Mir Publ., 1980. 612 p.
- Damge C., Reis C.P., Maincent P. Nanoparticle strategies for the oral delivery of insulin. *Expert Opinion on Drug Delivery*. V. 5, N 1 (2008): pp. 1-24.

References

- Balabolkin M.I. [The role of glycation of proteins, oxidative stress in the pathogenesis of vascular complications in diabetes]. *Sacharnyj diabet*. N 4 (2002): pp. 8-16. (In Russ.).
- Glants S. *Mediko-biologičeskaja statistika* [Biomedical statistics]. Moscow, Praktika Publ, 1998. 459 p. (In Russ.).

Об авторах

Веселова Татьяна Анатольевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры молекулярной биологии и иммунологии ФГАОУВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»
ORCID: 0000-0002-0230-6965
603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23;
Veselova-TA@yandex.ru; (831)4623210

About the authors

Veselova Tatyana Anatolyevna, candidate of biology, associate professor of the Department of molecular biology and immunology Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod.
ORCID: 0000-0002-0230-6965
23, Gagarin Av., Nizhni Novgorod, Russia, 603950;
Veselova-TA@yandex.ru; (831)4623210

Поступила в редакцию 21.01.2019

Корягин Александр Сергеевич, доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой биохимии и биотехнологии
ФГАОУВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»
ORCID: 0000-0001-9140-6028
603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23; ask@bio.unn.ru; (831)4623210

Быкова Надежда Владимировна, магистрант кафедры биохимии и биотехнологии
ФГАОУВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»
ORCID: 0000-0003-0930-1689
603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23; nadinabykova4213NB@yandex.ru

Стародумова Александра Игоревна, аспирант кафедры биохимии и биотехнологии
ФГАОУВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»
ORCID: 0000-0001-7880-3389
603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23; Starodumovasa@gmail.com; (831)4623210

Самсонова Екатерина Сергеевна, аспирант кафедры физиологии и анатомии
ФГАОУВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»
ORCID: 0000-0001-5618-5460
603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23; stulova-ekaterina@mail.ru; (831)4623210

Веселов Александр Павлович, доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии и биотехнологии
ФГАОУВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»
ORCID: 0000-0003-3752-6762
603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23; veselov@bio.unn.ru; (831)4623210

Koryagin Aleksandr Sergeevich, doctor of biology, professor, head of the Department of biochemistry and biotechnology
Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod.
ORCID: 0000-0001-9140-6028
23, Gagarin Av., Nizhni Novgorod, Russia, 603950; ask@bio.unn.ru; (831)4623210

Bykova Nadezhda Vladimirovna, master's student of biochemistry and biotechnology Department
Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod.
ORCID: 0000-0003-0930-1689
23, Gagarin Av., Nizhni Novgorod, Russia, 603950; nadinabykova4213NB@yandex.ru

Starodumova Aleksandra Igorevna, graduate student of the Department of biochemistry and biotechnology
Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod.
ORCID: 0000-0001-7880-3389
23, Gagarin Av., Nizhni Novgorod, Russia, 603950; Starodumovasa@gmail.com; (831)4623210

Samsonova Ekaterina Sergeevna, graduate student of the Department of physiology and anatomy
Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod.
ORCID: 0000-0001-5618-5460
23, Gagarin Av., Nizhni Novgorod, Russia, 603950; stulova-ekaterina@mail.ru; (831)4623210

Veselov Aleksandr Pavlovich, doctor of biology, professor of the Department of biochemistry and biotechnology
Lobachevskv State Universitv of Nizhni Novgorod.
ORCID: 0000-0003-3752-6762
23, Gagarin Av., Nizhni Novgorod, Russia, 603950; veselov@bio.unn.ru; (831)4623210

Информация для цитирования:

Физико-химические параметры эритроцитов крыс с сахарным диабетом I типа до и после курсового перорального введения наноструктурированного комплекса «хитозан-инсулин-наночастицы золота» / Веселова Т.А. и др. // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2019. Вып. 1. С. 101–108. DOI: 10.17072/1994-9952-2019-1-101-108.

Veselova T.A., Koryagin A.S., Bykova N.V., Starodumova A.I., Samsonova E.S., Veselov A.P. [Physico-chemical parameters of erythrocytes in rats with the I type diabetes before and after oral course administration of the nanostructured complex «chitosan-insulin-gold nanoparticles»]. *Vestnik Permskogo universiteta. Biologija*. Iss. 1 (2019): pp. 101-108. (In Russ.). DOI: 10.17072/1994-9952-2019-1-101-108.

