

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дрогвоз

УДК 615.322:616-008.9:616.379-008.64

## ВПЛИВ НОВОГО ГІПОГЛІКЕМІЧНОГО РОСЛИННОГО ЗБОРУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Л.В.Яковлєва, О.Ю.Кошова

Національний фармацевтичний університет

Досліджували вплив нового рослинного гіпоглікемічного збору у дозі 18 мл/кг (1:10) на функціональну активність печінки шурів в умовах дексаметазонавого діабету (0,125 мг/кг). Доведено, що фітозбір попереджає розвиток інсулінорезистентності. При проведенні внутрішньоочеревинного навантажувального тесту з глюкозою вміст цукру в крові тварин, що одержували фітозбір, був достовірно нижчим за показники групи контрольної патології. Підтверджено, що застосування рослинного збору нормалізує функціональний стан печінки, пригнічує процеси переокиснення ліпідів. Встановлений позитивний вплив фітозбору на вуглеводний, білковий та ліпідний обміни.

Цукровий діабет (ЦД) типу 2 або інсулінонезалежний діабет є одним з найбільш розповсюджених типів цукрового діабету у світі. У теперішній час існують переконливі докази участі оксидативного стресу у розвитку ЦД типу 2 [9, 13, 16]. Тривала гіперглікемія через підвищення швидкості аутоокиснення глюкози збільшує утворення вільних радикалів, що призводить до активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Оксидативний стрес знижує чутливість периферичних тканин до інсуліну, сприяє роз'єднанню окиснювального фосфорилування, пригнічує синтез білка і нуклеїнових кислот, інгібує активність деяких ферментів (глюкозо-6-фосфатази, аденілатциклази та ін.) [11, 14]. Оскільки печінка є головним органом регуляції вуглеводного, ліпідного та білкового обміну, оксидативний стрес негативно впливає на її функціональний стан. Тому в терапії ЦД типу 2 є доцільним застосування лікарських рослин, які мають різноманітний склад біологічно активних речовин, що забезпечує широту фармакологічних властивостей фітопрепаратів і дозволяє позитивно впливати на весь комплекс патологічних змін, притаманних ЦД типу 2, а також на печінку та нормалізувати метаболічні порушення [1]. Слід зауважити, що найбільш виражений лікувальний ефект багатьох лікарських рослин виявляється і підсилюється при використанні їх у

зборах. Дані літератури свідчать про можливість і доцільність застосування лікарських рослин як додаткового засобу у терапії ЦД типу 2 [7, 15]. Однак даних про вплив рослинних препаратів на печінку при ЦД типу 2 недостатньо. Об'єктом наших досліджень ми обрали новий гіпоглікемічний збір, до складу якого входять: корінь цикорію, кукурудзяні рильця, лист брусниці, трава горця пташиного, плоди розторопші плямистої і насіння льону посівного.

Метою нашої роботи стало вивчення впливу нового гіпоглікемічного рослинного збору (фітозбору) на функціональний стан печінки експериментальних тварин в умовах інсулінорезистентності, викликаній дексаметазоном.

### Матеріали та методи

Інсулінорезистентність моделювали підшкірним уведенням дексаметазону виробництва ДП "ДЗ ДНЦЛЗ" ДАК "Укрмедпром" (Харків) у дозі 0,125 мг/кг протягом 15-ти днів щурам масою 250-300 г [12]. Новий рослинний збір (фітозбір) вводили експериментальним тваринам у дозі 18 мл/кг у вигляді відвару 1:10. Як препарат порівняння використовували офіційний збір "Арфазетин" виробництва АО "Ліктрави" (м. Житомир) у дозі 18 мл/кг. Арфазетин використовували у вигляді відвару 1:40, оскільки до складу цього збору входять сильнодіючі трави (елеутерокок, пагони чорниці, трава звіробою тощо). Відвари застосовували перорально одночасно з ін'єкціями дексаметазону один раз на день. Групі тварин контрольної патології вводили за аналогічною схемою дистильовану воду.

Про розвиток інсулінорезистентності у тварин судили за результатами внутрішньоочеревинного навантаження глюкозою, яке проводили після закінчення експерименту (15 день) [10]. Тварин декапітували під ефірним наркозом. Про вплив фітозбору і препаратів порівняння на функціональний стан печінки судили за активністю маркерних ферментів цитолізу аланінамінотрансферази (АлАТ), вмістом загального білка, сечовини рівнем піровиноградної кислоти (ПВК) і три-

Таблиця 1

Вплив фітозбору на розвиток толерантності до вуглеводів у тварин з дексаметазоновим діабетом (n=7)

Термін спостереження, хв	Рівень базальної глікемії, ммоль/л			
	Інтактний нормоглікемічний контроль	Контрольна патологія	Фітозбір + патологія, 18 мл/кг	Збір "Арфазетин" + патологія, 18 мл/кг
Базальна глікемія	3,40±0,58	2,99±0,39	3,38±0,28	2,59±0,26
15	8,55±0,35	12,87±0,54*	6,77±0,93**	9,43±1,07
45	4,86±0,31	9,72±0,48*	5,23±0,69**	6,24±0,65**
60	2,93±0,25	7,17±0,58*	3,34±0,35**	4,44±0,52**

Примітки. \* — відмінності достовірні по відношенню до інтактного контролю, P&lt;0,05;

\*\* — відмінності достовірні по відношенню до контрольної патології, P&lt;0,05;

n — кількість тварин у групі.

гліцеридів у сироватці крові [2], а також за рівнем продуктів ПОЛ у гомогенатах печінки: ТБК-реагуючих продуктів [5] і дієнових кон'югатів (ДК) [6] та вмістом глікогену [4] і відновленого глутатіону (GSH) [8]. Функціональну активність печінки оцінювали за зміною інтенсивності жовчовиділення, рівнем жовчних кислот і холестерину у жовчі [3].

#### Результати та їх обговорення

У результаті введення дексаметазону в групі контрольних тварин розвивалася виражена інтолерантність до глюкози (табл. 1). Вміст цукру в крові цієї групи тварин на 15, 45 і 60 хв спостереження був вірогідно вищим, ніж у групі нормоглікемічних тварин. Розвиток інсулінорезистентності супроводжувався значним ростом концентрації тригліцеридів у сироватці крові, перевищуючи в 3,1 рази значення інтактного контролю (табл. 2). Двотижневе введення дексаметазону супроводжувалося також збільшенням активності

АлАТ у 1,7 рази (P<0,05), що вказує на розвиток цитолізу гепатоцитів. Про порушення синтетичних процесів печінки свідчить зниження вмісту загального білка в 1,4 рази і підвищення концентрації сечовини в 1,7 рази (P<0,05) у порівнянні з групою інтактного контролю. Про активацію процесів гліоконеогенезу під впливом глюкокортикоїду свідчить посилення розпаду глікогену в печінці та підвищення вмісту ПВК у сироватці в 1,8 рази (табл. 2). Встановлено, що розвиток інсулінорезистентності супроводжувався також порушенням функціональної активності печінки. Показники швидкості секреції жовчі і вміст холестерину значно зменшувались в 1,5 і 1,8 рази відповідно. Зміни холатогенезу були менш виражені (табл. 3).

Дослідження гомогенатів печінки на вміст продуктів ПОЛ показало посилення процесів перекиснення ліпідів, яке супроводжувалося збільшенням вмісту ТБК-реагуючих продуктів і ДК у

Таблиця 2

Біохімічні показники функціонального стану печінки щурів в умовах дексаметазонового діабету (n=7)

Показники	Групи тварин			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Фітозбір, 18 мл/кг + патологія	Збір "Арфазетин", 18 мл/кг + патологія
У сироватці крові				
Загальний білок, г/л	62,85±4,02	45,04±1,53*	73,99±8,98**	64,81±8,22**
Сечовина, ммоль/л	3,05±0,58	5,24±0,46*	3,38±0,28**	4,15±0,78**
ПВК, ммоль/л	0,89±0,14	1,57±0,13*	0,86±0,01**	0,79±0,1**
Тригліцериди, г/л	0,21±0,02	0,65±0,07*	0,47±0,8*/**	0,54±0,11*
АлАТ, мккат/л	0,045±0,004	0,078±0,006*	0,046±0,002**	0,044±0,002**
У гомогенатах печінки				
ТБК-реагуючі продукти, мкмоль/г	52,57±8,53	94,61±16,12*	57,05±6,69**	79,70±16,23
ДК, мкмоль/г	30,38±3,90	43,83±3,16*	29,73±2,69**	35,92±2,83**
GS-H, мкмоль/г	5,52±0,31	4,05±0,19*	6,09±0,57**	5,98±0,39**
Глікоген, мг/г	45,65±11,34	17,43±3,75*	49,38±9,35**	25,29±6,95

Примітки. \* — відмінності достовірні по відношенню до інтактного контролю, P&lt;0,05;

\*\* — відмінності достовірні по відношенню до контрольної патології, P&lt;0,05;

n — кількість тварин у групі.

Таблиця 3

Вплив фітозбору на показники жовчовиділення в умовах дексаметазонового діабету

Показники жовчовиділення	Групи тварин			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Фітозбір, 18 мл/кг + патологія	Збір "Арфазетин", 18 мл/кг + патологія
Швидкість секреції жовчі, мг · год <sup>-1</sup> /100 г	3,07±0,18	2,11±0,17*	3,10±0,33**	2,75±0,20**
Холестерин жовчі	ммоль/мг	33,33±4,68	18,75±1,71*	31,59±3,64**
Жовчні кислоти жовчі	ммоль/мг	232,00±25,86	216,81±20,52	252,34±21,37

Примітки. \* — відмінності достовірні по відношенню до інтактного контролю, P&lt;0,05;

\*\* — відмінності достовірні по відношенню до контрольної патології, P&lt;0,05;

n — кількість тварин у групі.

1,8 і 1,4 рази відповідно, а також зниженням рівня GSH у 1,4 рази в порівнянні з інтактним контролем (P<0,05).

Проведені дослідження показали, що двотижневе лікувально-профілактичне введення фітозбору та збору "Арфазетин" перешкоджає розвитку інсулінорезистентності. При проведенні внутрішньоочеревинного навантажувального тесту з глюкозою вміст цукру в крові тварин, які одержували фітозбір, був достовірно нижчим відносно показників групи контрольної патології і не відрізнявся від значень інтактного контролю. Слід зазначити, що фітозбір більш виразно гальмував розвиток інсулінорезистентності, ніж арфазетин. Так, на 15 хвилині спостереження рівень глюкози у групі тварин, які одержували фітозбір, був на 47,4% (P<0,05) меншим, ніж у групі контрольної патології, а у групі тварин, які одержували відвар арфазетину, тільки на 26,7% (P>0,05) (табл. 1). Про поліпшення чутливості периферичних тканин до інсуліну і, насамперед, печінки під впливом фітозбору свідчать зниження концентрації ПВК і тригліцеридів, а також відновлення глікоген синтезуючої функції печінки. Вміст ПВК відповідав значенням групи інтактного контролю, рівень тригліцеридів був достовірно меншим, ніж у групі контрольної патології, але інтактних значень не досягав. Арфазетин на ці показники (крім ПВК) суттєво не впливав. Рівень ПВК у цій групі тварин відповідав показникам інтактного контролю (табл. 2).

На фоні застосування фітозбору та арфазетину відновлювався вміст загального білка та сечовини у сироватці крові дослідних тварин, що свідчить про нормалізацію білково-синтетичної функції печінки тварин. Гепатопротекторна дія фітозбору виражалася у пригніченні процесів цитолізу (зни-

женні концентрації АЛАТ до рівня інтактних тварин) і нормалізації показників ПОЛ. На відміну від фітозбору арфазетин не впливав на показник ТБК-реагуючих продуктів, вміст яких залишався в 1,5 рази вищим за інтактний контроль.

При дослідженні функціональної активності печінки було встановлено, що фітозбір відновлював швидкість секреції жовчі та холестериногенез, спостерігалась тенденція до підвищення синтезу жовчних кислот. Препарат порівняння проявляв аналогічну дію та на відміну від фітозбору достовірно збільшував вміст жовчних кислот у жовчі (табл. 3).

Таким чином, проведені дослідження вказують на те, що фітозбір проявляє нормалізуючий вплив на функціональну активність печінки в умовах експериментальної інсулінорезистентності, пригнічує процеси переокиснення ліпідів, нормалізує вуглеводний та білковий обмін речовин. Отримані дані дозволяють припустити доцільність застосування фітозбору для попередження розвитку інсулінорезистентності та нормалізації метаболічних порушень, які відбуваються при цьому захворюванні.

#### ВИСНОВКИ

1. Застосування нового рослинного збору нормалізує функціональний стан печінки тварин в умовах експериментальної інсулінорезистентності.

2. Новий рослинний збір на відміну від арфазетину достовірно попереджує розвиток інсулінорезистентності, викликаной дексаметазоном.

3. Новий рослинний збір більш виражено, ніж препарат порівняння "Арфазетин" здатен відновлювати показники вуглеводного обміну при експериментальній інсулінорезистентності.

4. За здатністю пригнічувати процеси переокиснення ліпідів новий рослинний збір переважає арфазетин.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Ефимов А.С., Щербак А.В. *Фитотерапия ожирения и сахарного диабета*. — К.: Наукова думка, 1993. — 96 с.
2. Колб В.Г., Камышников В.С. *Клиническая биохимия*. — Мн.: Беларусь, 1976. — 311 с.
3. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г., Козачек Г.А. // *Лаб. дело*. — 1978. — №3. — С. 149-153.

4. Прохорова М.И., Тупикова З.Н. *Большой практикум по углеводному и липидному обмену.* — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1995. — С. 53-65.
5. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. *Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии / Под ред. В.А.Ореховича.* — М.: Медицина, 1977. — С. 44-46.
6. Стальная И.Д. *Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. Современные методы в биохимии / Под ред. В.А.Ореховича.* — М.: Медицина, 1977. — С. 43-44.
7. Хворостинка В.Н., Москаленко О.И., Журавлева Л.В., Савченко В.Н. *Фитотерапия сахарного диабета.* — Х.: Пранор, 1995. — 256 с.
8. Bentler E.D., Duron Q., Kelly B.M. // *J. Lab. Clin. Med.* — 1963. — Vol. 61, №5. — P. 882.
9. Bucala R., Makita Z., Koschinsky T. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1993. — Vol. 90. — P. 6434-6438.
10. Coupland R., Davidson J., Lazarow A. // *Anat. Res.* — 1956. — Vol. 124. — 394 p.
11. Nishikawa T., Edelstein D., Du X.L. et al. // *Nature.* — 2000. — Vol. 404. — P. 787-790.
12. Novelli M., Barbera M., Fierabracci V. et al. // *Diabetologia.* — 1996. — Vol. 39. — Suppl. L. — P. A124.
13. Oberley L.W. // *Free Radic. Biol. Med.* — 1988. — Vol. 5. — P. 113-124.
14. Paolisso G., Giugliano D. // *Diabetol.* — 1996. — Vol. 3. — P. 357.
15. Rodney C. Ruhe, Roger B. McDonald. // *Diabetes.* — 1995. — Vol. 44. — P. 927-932.
16. Robertson R.P., Harmon J., Ph. Oanh Tran et al. // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52. — P. 581-587.

УДК 615.322:616-008.9:616.379-008.64

**ВЛИЯНИЕ НОВОГО ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СБОРА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Л.В.Яковлева, Е.Ю.Кошевая

Изучено влияние нового растительного сбора в дозе 18 мл/кг (1:10) на функциональную активность печени крыс в условиях дексаметазонового диабета (0,125 мг/кг). Показано, что применение растительного сбора предупреждает развитие инсулинорезистентности. При проведении внутрибрюшинного нагрузочного теста с глюкозой содержание сахара в крови животных, леченных растительным сбором, было достоверно ниже показателей группы контрольной патологии. Показано, что применение растительного сбора нормализует функциональное состояние печени, угнетает процессы перекисления липидов. Установлено позитивное влияние фитосбора на углеводный, белковый и липидный обмен веществ.

UDC 615.322:616-008.9:616.379-008.64

**THE IMPACT OF NEW HYPOGLYCEMIC HERB COMPOSITION ON FUNCTIONAL LIVER ACTIVITY UNDER EXPERIMENTAL INSULIN RESISTANCE**

L.V.Yakovleva, Ye.Yu.Koshevaya

The impact of hypoglycaemic herb composition in a dose of 18 ml/kg (1:10) on functional activity rats' liver with dexamethasone-induced diabetes mellitus (0,125 mg/kg, in. p.) was studied. We have found that application of the hypoglycaemic herb composition prevented development of insulin resistance. In the time of intraperitoneal loading test with glucose sugar content in animals' blood, treated by the hypoglycaemic herb composition, was lower than parameters of control pathology. Usage of hypoglycaemic herb composition has normalized a functional liver state, reduced processes of lipid peroxidation. The positive influence of hypoglycaemic herb composition on a carbohydrate, protein and lipids metabolism of substances has been established.