

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ СТАНУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Кравченко Г.Б., Красільнікова О.А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Інсулінорезистентність (ІР) – це патологічний стан, при якому спостерігається неефективне поглинання і використання глюкози в периферичних тканинах у відповідь на стимуляцію інсуліном. Цей стан характеризується гіперглікемією, толерантністю до глюкози периферичних тканин, розвитком оксидативного стресу, дисліпідемічними порушеннями та розвитком проатерогенного стану. Головними причинами розвитку ІР є спадкові фактори, гіподинамія, а також неправильне харчування, зокрема, збільшення споживання вуглеводів. ІР є важливим фактором ризику серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу (ЦД2), а також неалкогольного жирового захворювання печінки. Ключовим етапом у пошуку та розробці нових фармацевтичних препаратів для корекції стану ІР тісно пов'язане зі з'ясуванням ключових механізмів патогенезу ІР. Так, було встановлено, що у тварин з експериментальним ЦД2 гальмується транслокація GLUT4, що супроводжується зниженням поглинання глюкози клітинами та призводить до гіперглікемії. Однією з причин порушень у транслокації GLUT4 у клітинах-мішенях дії інсуліну є активація JNK, індукована гіперглікемією та гіперліпідемією. Зниження активності гексокінази та надмірна активація фосфоенолпіруваткарбоксікінази, фруктозо-1,6-бісфосфатази та глюкозо-6-фосфатази в умовах ІР супроводжується гіперпродукцією глюкози в печінці через посилення глюконеогенезу та розвитком стресу ендоплазматичного ретикулуму, який є ключовим етапом запуску апоптозу. Активація генів, які контролюють індукцію апоптозу та підвищення активності каспаз внаслідок розвитку дисфункції та призводить до загибелі бета-клітин.

Відомо, що поліфенольні сполуки рослинного походження виявляють широкий спектр фармакологічних активностей. Так, отримані дані, що кверцетин та кемпферол стимулюють транслокацію GLUT4 через активацію РКВ/Akt сигнального шляху, чому сприяє пригнічення активності низки сигнальних MAP кіназ, зокрема, JNK. Рутин та фізетин підвищують активність гексокінази, також рутин знижує активність ключових ферментів глюконеогенезу: глюкозо-6-фосфатази, фруктозо-1,6-бісфосфатази, фосфоенолпіруваткарбоксікінази в печінці. Біофлавоноїди інгібують експресію проапоптичних білків Bcl-2, що редукує апоптоз у бета-клітинах. Активація експресії факторів транскрипції PPAR за участю лютеоліну та рутину супроводжується нормалізацією транспорту глюкози через мембрану. Активація сигнального шляху за участю AMPK призводить до нормалізації рівня глюкози та відновлення чутливості до

інсуліну клітин-мішеней. Подібний ефект демонструють кверцетин, кемпферол та інші флавоноїди. Таким чином, вивчення фармакологічної активності рослинних поліфенолів є важливим кроком у створенні нових препаратів для корекції стану ІР та ЦД2.

В рамках НДР «Сучасні підходи до створення нових лікарських засобів для корекції метаболічного синдрому» на кафедрі фармакогнозії під керівництвом д.ф.н. Кошевого О.М. були створені нові екстракти з листя лікарських рослин родини вересових: мучниці, лохини та журавлини з високим вмістом біофлавоноїдів, зокрема кверцетину та рутину, а також поліфенольних сполук (галової кислоти та інш.). Фармакологічну активність отриманих екстрактів вивчали на моделі експериментальної ІР, яку індукували утриманням тварин на збагаченому фруктозою раціоні.

Введення екстрактів тваринам на тлі розвитку експериментальної ІР супроводжується зниженням рівню глюкози, нормалізацією рівню інсуліну та відновленням чутливості клітин до інсуліну, про що свідчило зниження рівня індексу НОМА. Введення екстрактів з листя лохини призводило до зниження рівня загального ХС та ХС-ЛПНЩ, при цьому рівень ХС-ЛПВЩ достовірно зростав. Також спостерігали зниження рівня триацилгліцеролів у сироватці крові щурів з експериментальною ІР. Отримані результати свідчать про те, що отримані екстракти гальмують розвиток атеросклерозу, про що свідчить зниження індексу атерогенності. Одним з ключових етапів формування ІР є розвиток оксидативного стресу внаслідок гіперглікемії, гіперліпідемії, як наслідок мітохондріальної дисфункції. Вільні радикали викликають стрес ендоплазматичного ретикулуму та активацію JNK. Всі протестовані поліфенольні екстракти мали високі антиоксидантні властивості. У тварин з експериментальною ІР вони знижували рівень гідроперекисей, диснових коньюгатів, спряжених триєнів та ТБК-реактантів. При цьому також посилювався антиоксидантний захист клітин та тканин. Так, в крові та клітинах печінки зростав рівень ендogenous антиоксиданту відновленого глутатіону, а також підвищувалася активність ферментів першої лінії антиоксидантного захисту супероксиддисмутази та каталази.

Отримані результати свідчать про те, що на моделі експериментальної інсулінорезистентності екстракти з листя рослин представників родини вересових виявили антиоксидантну, гіпоглікемічну, ліпотропну та гіпохолестеринемічну дію. Таким чином, на наш погляд, продовження досліджень сприятиме створенню нових препаратів для корекції інсулінорезистентності та асоційованих з нею станів.