

ВИВЧЕННЯ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ЗЛИСТЯ ЛОХИНИ НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Красільнікова О.А., Кравченко Г.Б., Кошовий О.М.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

krasilnikovaoksana16@gmail.com

Лохина високоросла (*Vaccinium corymbosum* L.) – представник родини вересових. Біологічна активність екстрактів з плодів лохини добре вивчена, однак фармакологічна активність сполук, що містяться у листі лохини ще достатньо не вивчена. На кафедрі фармакогнозії НФаУ були отримані густі екстракти з листя лохини високорослої, які продемонстрували наявність антиоксидантної та протизапальної активності як в дослідах на нормальних тваринах. Також з даних літератури відомо, що рослинні поліфеноли проявляють антиоксидантні, мембраностабілізуючі та гепатопротекторні властивості. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), який раніше називали інсулінонезалежним цукровим діабетом або діабетом дорослих, є порушенням метаболізму, для якого характерний високий рівень глюкози в крові за умови резистентності до інсуліну та відносної недостатності інсуліну. Оскільки важливою складовою розвитку інсулінорезистентності (ІР) та формування ЦД2 є виникнення та розвиток запальних процесів внаслідок гіперпродукції прозапальних цитокінів, вивчення фармакологічної активності отриманих поліфенольних екстрактів проводили на моделі експериментальної резистентності до інсуліну.

Дослідження проводили на самцях щурів масою 180 ± 15 г, які утримувалися у стандартних умовах віварію НФаУ. ІР індукували утриманням тварин на раціоні, збагаченому фруктозою протягом 5 тижнів. Поліфенольні екстракти з листя лохини (ПЕЛ) вводили протягом 14 діб внутрішньошлунково у дозі 200 мг/кг ваги тіла через 3 тижні після початку експерименту. Антидіабетичну активність оцінювали за рівнем глюкози, імунореактивного інсуліну (ІРІ). Розвиток інсулінорезистентності верифікували, розраховуючи коефіцієнт інсулінорезистентності за допомогою алгоритму НОМА (Homeostasis Model Assessment). Ліпотропну активність оцінювали за вмістом загальних ліпідів (ЗЛ), триацилгліцеринів (ТГ) за допомогою стандартних наборів реактивів. Концентрацію загального холестерину та холестерину у фракціях ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), низької щільності (ЛПНЩ) та високої щільності (ЛПВЩ) визначали за допомогою стандартних ферментативних холестериноксидазних наборів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна). За отриманими результатами розраховували індекс атерогенності (ІА) за формулою $IA = (\text{загальний холестерин} - \text{холестерин ЛПВЩ}) / \text{холестерин ЛПВЩ}$. Статистичну обробку проводили з використанням програми «Statistica» (Statsoft Inc., США, версія 6).

Розвиток експериментальної ІР супроводжується розвитком гіперглікемії, гіперінсулінемії, резистентності до інсуліну. Так, в результаті наших досліджень було встановлено, що тривале утримання щурів на раціоні, збагаченому фруктозою, супроводжувалося стабільним підвищеним базальним рівнем глюкози з $4,05 \pm 0,27$ ммоль/л до $8,63 \pm 0,57$ ммоль/л. Введення ПЕЛ чинило позитивний вплив на рівень глюкози та знижували її базальний рівень до референсних

значень. Формування порушення чутливості клітин до інсулінового сигналу є наслідком збільшення об'єму адипоцитів при ожирінні, спричиненому надлишком фруктози, котре супроводжувалося зменшенням кількості інсулінових рецепторів у плазматичній мембрані та порушенням ранніх етапів трансдукції інсулінового сигналу. Підвищення рівня глюкози супроводжувалося паралельним зростанням рівню ІРІ з $11,3 \pm 0,3$ до $15,5 \pm 0,5$ мкЕД/л. Введення ПЕЛ нормалізувало рівень ІРІ в сироватці крові. Підвищення чутливості до інсуліну таргетних клітин контролювали розрахунком індексу НОМА (зростав від 1,98 у контрольних тварин до 5,75 у тварин з ІР та 2,89 після лікування ПЕЛ). Відомо, що окремі компоненти ПЕЛ, зокрема кверцетин, проявляє гіпоглікемічну дію шляхом активації Akt/РКВ сигнальних шляхів у клітинах мішенях дії інсуліну, оскільки модуляція цього сигнального шляху стимулює транспорт глюкози до клітин. Окрім цього, антиоксидантна активність, яку виявляють окремі компоненти ПЕЛ гальмує процеси перекисного окиснення ліпідів в окремих органах та тканинах.

Розвиток ІР супроводжується формуванням дисліпідемічного стану. Так, в наших дослідженнях зростав вміст ТГ з $5,87 \pm 0,23$ до $11,41 \pm 1,38$ ммоль/л, збільшувався вміст загального ХС з $16,8 \pm 1,95$ до $23,6 \pm 1,83$ ммоль/л. Гіперліпідемія за умов утримання тварин на раціоні, збагаченому фруктозою, розвивається завдяки підсиленню синтезу нових ліпідів (жирних кислот, триацилгліцеролів, холестерину та його ефірів) з фруктози, яка на відміну від глюкози не потребує інсуліну і тому у надлишку поглинається клітинами печінки. Отримані дані свідчать про формування стану гіперліпемії. Однак, важливим є те тільки оцінка сумарних показників, а й контроль окремих фракцій ліпопротеїнів. Підвищення вмісту ХС-ЛПНЩ з $2,87 \pm 0,65$ у контрольних тварин до $6,47 \pm 0,93$ ммоль/л у тварин з експериментальною ІР, яке супроводжувалося одночасним зниженням рівня ХС-ЛПВЩ з $0,89 \pm 0,17$ до $0,59 \pm 0,15$ ммоль/л свідчить про формування проатерогенного стану. Введення ПЕЛ мало позитивний ефект на показники обміну ліпідів та ліпопротеїнів. Так, вміст ТГ та загального ХС сироватки достовірно зніжувався у 1,27 та 1,32 рази, відповідно. Вміст ХС-ЛПНЩ зніжувався до $3,48 \pm 0,76$ ммоль/л, а рівень ХС-ЛПВГ – нормалізувався.

Отримані дані свідчать про те, що розвиток ІР супроводжувалася розвитком гіперглікемії, підвищенням секреції інсуліну та різким збільшенням індексу НОМА. У тварин з експериментальною ІР також спостерігався розвиток гіперліпідемії та розвиток проатерогенного стану. Введення ПЕЛ нормалізувало рівень глюкози, ІРІ та індексу НОМА у сироватці крові. Окрім цього у тварин з ІР на тлі введення ПЕЛ зніжувався вміст триацилгліцеринів, загального холестеролу та ХС-ЛПНЩ. Паралельне підвищення ХС-ЛПВЩ свідчить про нормалізацію процесу транспорту холестеролу та його поглинання та виведення. Отриманий екстракт з листя лохини виявив гіпоглікемічну антидіабетичну та ліпотропну активність та рекомендується для подальшого вивчення з метою створення нового препарату.