

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВОГО ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОГО РОСЛИННОГО ЗБОРУ

Л.В.Яковлева, О.Ю.Кошова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: лікарські рослини; глюкозний, ліпідний метаболізм; антиоксидантна, мембранопротекторна дія

Вивчений вплив нового рослинного збору "Фітоглюнор" на розвиток алоксанового діабету, показники ліпідного метаболізму і перекисного окиснення ліпідів у щурів та його мембранопротекторної дії в порівнянні зі збором "Арфазетин". Показано, що лікувально-профілактичне введення збору "Фітоглюнор" перешкоджає маніфестації алоксанового діабету, підвищує толерантність до глюкози експериментальних тварин та чинить позитивний вплив на метаболізм ліпідів. Встановлено, що збір проявляє виражені антиоксидантні та мембранопротекторні властивості. Цукрознижувальні, гіполіпідемічні властивості рослинного збору в поєднанні з його антиоксидантною та мембраностабілізуючою дією свідчать про перспективність застосування препарату для попередження та/або послаблення розвитку цукрового діабету та його судинних ускладнень.

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті у вивченні патогенезу, наявність досить широкої номенклатури антидіабетичних засобів, цукровий діабет (ЦД) залишається гострою медико-соціальною проблемою. За останні роки розповсюдженість ЦД в Україні збільшилася майже у 1,5 рази [1]. Тому розробка нових підходів до фармакотерапії цього захворювання залишається актуальною.

У теперішній час поряд з цукрознижувальними препаратами як основних груп (інсуліни, сульфаміламіди та бігуаніди), так і відносно нових (інгібітори α -глюкозидази, інгібітори альдозоредуктази, тiazолідиндіони, нессульфаніламідні інсулінові секретогени, антиоксиданти та ін.) все більше застосовують допоміжні засоби, найбільш поширеними з яких є використання лікарських рослин та фітопрепаратів. Відомо понад 150 видів рослин з цукрознижувальними властивостями. Завдяки багатому складу біологічно активних сполук лікарські рослини

проявляють різноманітні фармакологічні властивості, що дозволяє позитивно впливати практично на всі патогенетичні ланки ЦД [3, 7, 17]. Але механізми цукрознижувальної дії рослин різноманітні та до кінця не вивчені. Встановлено, що ряд рослин містить інсуліноподібні за дією сполуки, похідні аргініну, активні левульози, гіпоглікемічні сполуки, до складу яких входить сірка. Більшість рослин, таких як галега лікарська, квасоля, горошок посівний містить речовину галегін, яка є проміжним продуктом біосинтезу сечовини і діє подібно до бігуанідів [1, 7]. Експериментально доведено, що під впливом деяких фітопрепаратів відбувається регенерація α - та переважно β -клітин [3]. Рослини збагачують організм хворих на ЦД лужними радикалами, що сприяє більш повному застосуванню глюкози тканинами та зниженню надлишкового рівня цукру у крові. Вживання рослин, збагачених вітамінами, особливо групи В, сприяє підвищенню неспецифічної резистентності та нор-

малізації метаболізму речовин [1, 7, 15]. З огляду на провідну роль "оксидативного стресу" у розвитку ЦД та його специфічних ускладнень [1, 9] особливу увагу привертають виражені антиоксидантні властивості багатьох рослин. Вважають, що в основі гіпоглікемічної дії, позитивного впливу на метаболізм речовин, функції печінки, шлунково-кишкового тракту, нирок лежать саме антиоксидантні властивості лікарських рослин [7]. Враховуючи вищенаведене, доцільним та патогенетично обгрунтованим є використання лікарських рослин з антиоксидантними властивостями у комплексній терапії ЦД.

У ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф. Л.В.Яковлевої проводяться фармакологічні дослідження нового цукрознижувального збору "Фітоглюнор", до складу якого входять кукурудзяні стовпчики, плоди розторопші плямистої, коріння цикорію дикого, насіння льону звичайного, трава споришу звичайного, листя брусниці, що здавна використовуються в народній медицині для зниження рівня цукру у крові як окремо, так і у складі різноманітних зборів. Попередніми дослідженнями вста-

Таблиця 1

Динаміка базальної глікемії в алоксандіабетичних тварин

Групи тварин	Базальна глікемія, С, ммоль/л		Вживаємість тварин, %	Маса тварин, г
	Вихідний рівень	35 доба		
Інтактний контроль (n=5)	3,93±0,44	3,77±0,24	100	213,00±5,78
Контрольна патологія (n=9)	27,09±2,33*	13,86±1,31*	50	170,00±9,13*
Збір "Фітоглюнор" (n=9)	16,94±2,26**/**	5,60±0,68**	81,8	201,25±9,35
Збір "Арфазетин" (n=8)	17,52±2,57**/**	8,77±1,50**	72,7	185,71±6,99*

Примітки:

1) * — відхилення вірогідні по відношенню до інтактного контролю ($P < 0,05$);

2) ** — відхилення вірогідні по відношенню до контрольної патології ($P < 0,05$);

3) n — кількість тварин у кожній групі.

новлено виражену гіпоглікемічну дію збору "Фітоглюнор", його здатність знижувати інтолерантність до глюкози на моделі інтолерантності до глюкози, викликаній дексаметазоном, а також встановлені його гепатопротекторні, протизапальні властивості та помірна седативна дія.

Метою роботи стало вивчення гіпоглікемічної дії нового рослинного збору "Фітоглюнор", впливу на показники ліпідного обміну та перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у щурів в умовах алоксанового діабету та дослідження його мембранопротекторних властивостей.

Матеріали та методи

Експериментальний ЦД викликали у щурів масою 180-230 г підшкірним введенням розчину алоксану у дозі 150 мг/кг [5]. Як препарат порівняння було обрано антидіабетичний збір "Арфазетин". Введення зборів "Фітоглюнор" та "Арфазетин" тваринам дослідних груп починали за два тижні до введення діабетогенного агента та продовжували протягом всього експерименту. Досліджувані препарати вводили щодня, внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду два рази на день у дозі 9 мл/кг. Тваринам групи контрольної патології вводили дистильовану воду у вищенаведеному режимі. Стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії, а також за результатом внутрішньоочеревинного навантажувального тесту глюкозою (ВОНТГ, 3 г/кг). При про-

веденні ВОНТГ концентрацію глюкози вимірювали у крові дослідних тварин до (вихідні дані) та через 15, 45, 60 і 120 хв після навантаження [5]. Кров для дослідження базальної глікемії збирали з хвостової вени щурів ранком натще. У сироватці крові експериментальних тварин визначали вміст загального холестерину та β -ліпопротеїдів [4], у гомогенаті печінки — вміст продуктів, які реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактанти), та відновленого глутатіону (G-SH) [6, 8]. Мембранопротекторну дію збору "Фітоглюнор" вивчали за методом Jager F.C. в порівнянні зі збором "Арфазетин" та вітаміном Е (18 мг/кг). Для цього на спектрофотометрі визначали екстинкцію позаеритроцитарного гемоглобіну, що надходить у кров внаслідок гемолізу еритроцитів, викликаного киснем повітря [2]. Збори вводили інтактним щурам протягом тижня один раз на день внутрішньошлунково у дозі 18 мл/кг, контрольні тварини отримували воду. Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням параметричного критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Як видно з наведених даних (табл. 1), у тварин контрольної патології (КП) на 3 добу після введення алоксану розвивалася виражена гіперглікемія — значення базальної глікемії у тварин цієї групи були вищими у 6,8 разів у порівнянні зі значеннями

інтактного контролю (ІК). На 35 добу експерименту базальна глікемія у тварин групи КП залишалася достовірно більшою за рівень глікемії ІК у 3,7 рази. Дані тесту навантаження вуглеводами свідчать про погіршення толерантності тварин до глюкози. Характер глікемічної кривої при проведенні ВОНТГ у щурів з нелікованим алоксановим діабетом значно відрізнявся від тієї, що була притаманна тваринам ІК (рис. 1). Пік зростання глікемії під впливом глюкозного навантаження реєстрували на 15-й хвилині спостереження, на 45 хвилині глікемія зберігалася майже на тому ж рівні і тільки на 60 хвилині починала поступово знижуватись, але на 120-й хвилині тесту залишалася у 1,4 рази достовірно більшою в порівнянні зі значеннями вихідного рівня. Таким чином, результати проведеного ВОНТГ свідчать про те, що у тварин групи КП була отримана глікемічна крива, подібна до кривої, притаманної хворим на ЦД [1] — мала більш пологий характер із затримкою повернення до вихідного рівня, що може служити опосередкованим доказом розвитку діабету у щурів цієї групи. Експериментальний діабет характеризувався достовірним подібним за виразністю збільшенням вмісту загального холестерину та β -ліпопротеїдів (в 1,7 рази) порівняно до ІК.

На сьогодні доведено, що надлишкові процеси ПОЛ клітинних мембран є провідним чинником розвитку ЦД та специфічних діабетичних ускладнень [10, 14, 16].

С, ммоль/л

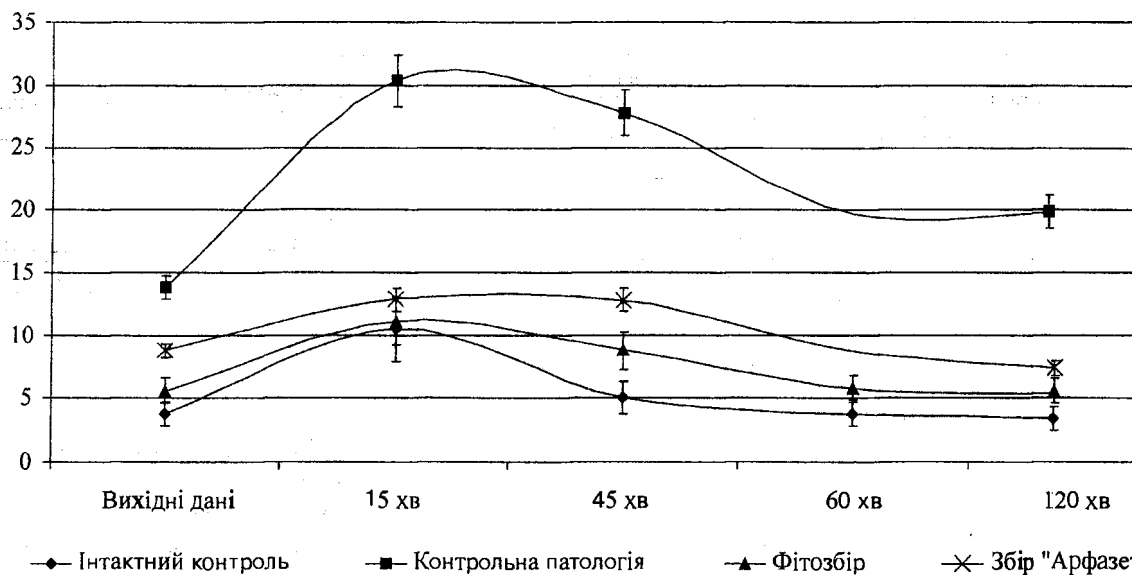


Рис. 1. Вплив збору "Фітоглюнор" у порівнянні зі збором "Арфазетин" на розвиток толерантності до глюкози у алоксандіобетичних тварин (ВОНТГ, 3 г/кг)

Разом з тим відомо, що реакції вільнорадикального окиснення як різновид біологічного окиснення вважаються невід'ємною частиною функціонування живого організму. У нормі є баланс між утворенням і ліквідацією активних радикалів, але у хворих на ЦД рівень природних антиоксидантів значно знижений, що призводить до патологічного підвищення концентрації реактивних радикалів або до "оксидативного стресу" [12, 14]. Встановлено, що концентрація продуктів ПОЛ (зок-

рема ТБК-реактивів) значно вище у пацієнтів з мікроангіопатіями, ніж у хворих без судинних ускладнень [11, 13, 17]. У нашому експерименті алоксановий діабет супроводжувався активацією процесів ПОЛ та послабленням активності антиоксидантного захисту, про що свідчить достовірне підвищення рівня ТБК-реактивів у 3,4 рази та зниження вмісту G-SH у 2,5 рази в порівнянні з ІК (табл. 2). Достовірне зниження маси тіла тварин групи КП є маркером зниження

компенсаторних можливостей організму (табл. 1).

У групах тварин, які отримували збір "Фітоглюнор" та збір "Арфазетин" у лікувально-профілактичному режимі, рівні базальної глюкози на 3 добу після введення алоксану були достовірно меншими за показники КП. Це дозволяє припустити, що попереднє введення рослинних зборів сприяло менш вираженій маніфестації ЦД: під впливом збору "Фітоглюнор" рівень базальної глікемії у крові тварин, які отримували

Таблиця 2

Вплив досліджуваних препаратів на біохімічні показники експериментальних тварин в умовах алоксанового діабету

Показники	Групи тварин			
	Інтактний контроль (n=5)	Контрольна патологія (n=9)	Збір "Арфазетин" (n=9)	Збір "Фітоглюнор" (n=8)
У сироватці крові				
Загальний холестерин, ммоль/л	2,26±0,16	3,77±0,56*	1,98±0,37**	2,34±0,29**
β-ліпопротеїди, г/л	0,38±0,05	0,68±0,09*	0,68±0,08*	0,38±0,11**
У гомогенаті печінки				
ТБК-реактанти, мкмоль/г	45,89±7,85	156,92±4,69*	26,91±6,38*/**	63,86±14,06**/***
GS-H, мкмоль/г	12,25±2,03	4,86±0,38*	5,11±0,80*	8,66±0,95**/***

Примітки:

- 1) * — відхилення вірогідні по відношенню до інтактного контролю (P<0,05);
- 2) ** — відхилення вірогідні по відношенню до контрольної патології (P<0,05);
- 3) *** — відхилення вірогідні по відношенню до препарату порівняння (P<0,05);
- 4) n — кількість тварин у кожній групі.

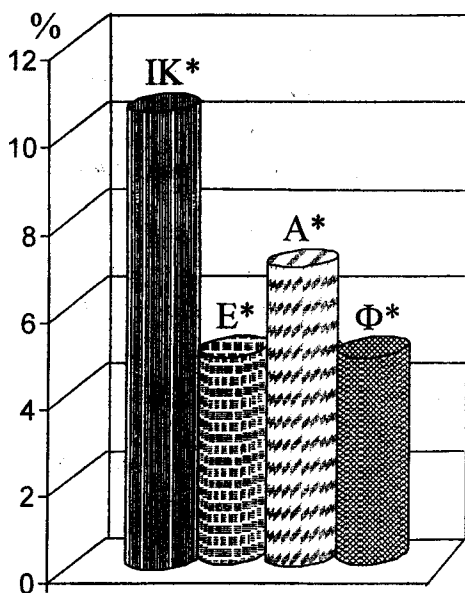


Рис. 2. Мембранопротекторна дія збору "Фітоглюнор"

Примітки:

- 1) ІК — група інтактного контролю;
- 2) Е — група тварин, які отримували вітамін Е у дозі 18 мг/кг;
- 3) А — група тварин, які отримували збір "Арфазетин";
- 4) Ф — група тварин, які отримували збір "Фітоглюнор";
- 5) * — відхилення вірогідні по відношенню до інтактного контролю ($P < 0,05$).

досліджувальні препарати, був нижчим за рівень глікемії контрольної патології у 1,5-1,6 рази. На 35 добу експерименту рівень базальної глікемії у тварин, які отримували збір "Фітоглюнор", знижувався до значень ІК. У групі тварин, яких лікували збором "Арфазетин", рівень глікемії достовірно знижувався по відношенню до значень КР, але залишався достовірно високим по відношенню до значень ІК. Дані, отримані при проведенні ВОНТГ, свідчать про значне покращення толерантності до глюкози експериментальних тварин на тлі зборів. На 15-й хвилині тесту рівень глікемії у тварин, яких лікували збором "Фітоглюнор", підвищувався майже у 2 рази, але на 60-й і 120-й хвилині тесту повертався до вихідних значень. Подібний за ви-

разністю характер глікемічної кривої при проведенні ВОТТГ реєстрували в алоксандіабетичних тварин, які отримували збір "Арфазетин": максимальний рівень глікемії реєстрували на 15-й хвилині тесту, а на 60-й і 120-й хвилині рівень глікемії відповідав вихідним значенням (рис. 1).

При зіставленні динаміки показників, що характеризують ПОЛ та АОС під впливом досліджуваних препаратів, встановлено, що при використанні зборів "Фітоглюнор" та "Арфазетин" відбувається достовірно по відношенню до КР зниження концентрації ТБК-реактивів (табл. 2). Але відновлення пулу G-SH реєстрували лише у групі тварин, які отримували збір "Фітоглюнор". Достовірно по відношенню до ІК зниження рівня ТБК-реактивів у сполучен-

ні з недостовірним підвищенням вмісту G-SH у групі тварин, лікованих збором "Арфазетин", може свідчити про виснаження мембранних фосфоліпідів клітин, що є субстратами ПОЛ, та фізіологічної АОС тварин. Крім того, маса тіла тварин цієї групи на відміну від маси тіла тварин, які отримували збір "Фітоглюнор", зоставалася достовірно меншою у порівнянні з показниками ІК, що свідчить про порушення загальнотрофічних процесів. Таким чином, збір "Фітоглюнор" чинить більш виразну антиоксидантну дію, ніж збір "Арфазетин".

Відомо, що антиоксидантні властивості препарату обумовлюють його мембранопротекторну дію [1, 10]. Дослідження мембранопротекторної дії збору "Фітоглюнор" за методом Jager F.C. показало виражену ефективність препарату, яка дорівнювала 51,5% (рис. 2). Мембраностабілізуюча активність збору "Арфазетин" складала 35% та була достовірно нижчою за активність збору "Фітоглюнор" та вітаміну Е. Отримані дані співвідносяться з результатами вивчення антиоксидантної дії цих препаратів та дають можливість констатувати наявність вираженої антиоксидантної та мембранопротекторної дії збору "Фітоглюнор".

Таким чином, профілактично-лікувальне введення рослинних зборів перешкоджає маніфестації цукрового діабету, викликаного введенням алоксану, підвищує толерантність до глюкози в експериментальних тварин. За виразністю антиоксидантних властивостей та мембранопротекторної дії збір "Фітоглюнор" перевищує властивості збору "Арфазетин". Отримані дані обумовлюють доцільність подальшого вивчення збору "Фітоглюнор".

ЛІТЕРАТУРА

1. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. — К.: Здоров'я, 1998. — 320 с.
2. Вороніна Л.М., Десенко В.Ф., Кравченко В.М., Сахрова Т.С. Посібник до лабораторних і семінарських занять з біологічної хімії: Навч.-метод. посіб. для вузів / За ред. В.Ф.Десенко. — Х.: Основа, 1996. — 432 с.
3. Кит С.М., Турчин И.С. Лекарственные растения в эндокринологии. — К.: Здоров'я, 1986. — 80 с.

4. Колб В.Г., Камышников В.С. *Клиническая биохимия*. — Мн: Беларусь, 1976. — 311 с.
5. Полторац В.В., Горбенко Н.І. Експериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів // *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації*. / За ред. О.В. Стефанова. — К., 2001. — С. 396-408.
6. 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.
7. Чекман І.С. *Клінічна фітотерапія*. — К.: Вид-во АСК, 2003. — 552 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. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1993. — №90. — P. 6434-6438.
10. Giugliano D., Ciriello A., Paolisso G. // *Diabetes Care.* — 1996. — Vol. 19. — P. 257-267.
11. Hartnett M.E., Stratton R.D., Browne R.W. et al. // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23, №2. — P. 234-240.
12. Jain Sushil K., McVie R., Smith T. // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23, №9. — P. 1389-1394.
13. Nilsen F., Mikkelsen Bo.B., Nielsen J.Bo. et al. // *Clin. Chem.* — 1997. — Vol. 43, №7. — P. 1209-1214.
14. Paolisso G., Giugliano D. // *Diabetol.* — 1996. — Vol. 3, №3. — P. 357-362.
15. Skottova N., Kresman V. // *Physiol. Res.* — 1998. — Vol. 47, №1. — P. 1-7.
16. Tribe R.M., Poston L. // *Vase med.* — 1996. — №1. — P. 195-206.
17. Velussi M., Cernigoy A.M., De Monte A. // *J. Hepatol.* — 1997. — Vol. 26, №4. — P. 871-879.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 714-27-15.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 13.04.2005 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату “Диротон” (табл. по 2,5 мг) виробництва фірми “Richter Gedeon Ltd”, Угорщина

Хворому (58 років) із діагнозом ІХС: стенокардія напруження II ФК, атеросклеротичний кардіосклероз, гіпертонічна хвороба II ст., гіпертензивне серце, СН I був призначений диротон (перорально по 2,5 мг 1 раз на добу). Після одноразового прийому препарату розвинувся набряк Квінке. Одночасно хворий одержував нітратайм, корвітол, анопірин. Диротон відмінили. Додатково призначили гідрокортизон, діазолін, димедрол, фізіологічний розчин. Після вжитих заходів зазначене явище поступово зникло без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Хмельницького регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.