

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПОТЕНЦІЙНИХ ГІПОГЛІКЕМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЗБОРУ “ФІТОГЛЮНОР”

О.Ю.Кошова, Л.В.Яковлева, Г.С.Болоховець, В.С.Кисличенко

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: гіперглікемія; метаболізм глюкози; антидіабетичний збір “Фітоглюнор”*

*Метою роботи стало дослідження потенційних гіпоглікемічних властивостей нового рослинного збору “Фітоглюнор” у порівнянні з офіційним антидіабетичним збором “Арфазетин”. Гіпоглікемічну активність нового збору вивчали на щурах за допомогою внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози. Встановлено, що внутрішньошлункове введення збору “Фітоглюнор” сприяє більш швидкій утилізації глюкози у порівнянні з інтактними тваринами. Визначена ефективна доза збору “Фітоглюнор”, яка складає 18 мл/кг. Уведення нової фітокомпозиції щурам з абсолютною інсуліновою недостатністю, викликаною алоксаном, супроводжувалося нормалізацією вуглеводного обміну тварин, що проявилось суттєвим зниженням рівня базальної глюкози. Отримані дані свідчать про доцільність подальших експериментальних досліджень збору з метою створення антидіабетичного препарату.*

Цукровий діабет (ЦД) є важливою медико-соціальною проблемою у всьому світі, що обумовлено епідеміологічним характером його розповсюженості та високим рівнем летальності хворих. Враховуючи те, що ЦД є поліфункціональною патологією зі складним патогенезом, а хворі протягом усього життя змушені приймати багато ліків, які нерідко проявляють побічну дію (зокрема нефро- та гепатотоксичність), у комплексі з антидіабетичними пероральними засобами патогенетично обґрунтовано застосування фітотерапії. Достатньо низька токсичність більшості з них дозволяє призначати їх тривалими курсами [8], а багатогранна фармакодинаміка, яку забезпечує широкий спектр біологічно активних речовин цих рослин, може стати корисним доповненням фармакотерапії ЦД та у деяких випадках сприяти зменшенню дози гіпоглікемічних препаратів [8, 11]. Вважають, що найбільш ефективно дія рослин реалізується при застосуванні їх у зборах [8], що дозволяє досягнути максимальної виразності основних терапевтич-

них ефектів та доповнити їх іншими видами фармакологічних властивостей і, таким чином, одночасно впливати на практично всі ланки патогенезу захворювання [4]. Крім того, важливим фактом є доступність та відносна дешевизна фітопрепаратів, особливо у порівнянні з закордонними засобами. Але український ринок фітозасобів на основі лікарської рослинної сировини досить обмежений. Вищенаведене стало обґрунтуванням для розробки нового фітозасобу антидіабетичної дії — збору “Фітоглюнор”, склад якого наведено у табл. 1.

Склад основних біологічно активних речовин (БАР), що містяться у рослині запропонованої фітокомпозиції, вивчали за допомогою якісних реакцій та хроматографічних методів аналізу, у результаті якого встановлено кількісний вміст таких груп БАР як полісахариди, поліфенольні сполуки, аскорбінова кислота, органічні кислоти, гідроксикоричні кислоти, інулін (табл. 2) [2]. Крім означених, у складі збору містяться також флавоноїди, конденсовані дубильні речовини, арбутин.

Технологія отримання збору складалася з подрібнення, просіювання лікарської рослинної сировини, змішування, пакування та маркування готової продукції. З метою забезпечення рівномірності змішування компонентів збору та в подальшому максимального виходу діючих речовин у водну витяжку нами був встановлений оптимальний ступінь подрібнення для кожного виду лікарської сировини, яка входить до складу збору. Так, для листків він становить 4-5 мм; для коріння — 2,5 мм; для плодів та насіння — 0,3 мм; для трави — 3-4 мм. Для вивчення стабільності збору його зберігали у картонних пачках протягом 6 місяців при  $t^{\circ}$  18-20°C. Контроль якості, який проводили за наступними характеристиками: зовнішній вигляд, колір, запах, волога, вихід екстрактивних речовин, реакції тотожності та кількісний вміст діючих речовин компонентів збору, показав, що досліджувані зразки збору протягом терміну зберігання не змінювали органолептичних показників. Вихід екстрактивних речовин становив близько 19%.

Таким чином, нами було запропоновано оптимальну технологію та розроблено технологічну інструкцію на одержання збору,

Таблиця 1

## Склад нового збору "Фітоглюнор"

Назва рослини	Фармакологічний ефект
Плоди розторопші плямистої	Гепатопротекторна, жовчогінна, протизапальна, гіполіпідемічна, цукрознижувача дія
Трава споришу	Діуретична, протизапальна, протигемороїдальна, антимікробна, уратурічна дія
Кукурудзяні рильця	Гемостатична, діуретична, жовчогінна, гіполіпідемічна дія
Коріння цикорію	Жовчогінна, активізує обмін речовин, гіпоглікемічна, тиреостатична дія
Насіння льону	Обволаюча, протизапальна, гіполіпідемічна дія
Лист брусниці	Діуретична, антимікробна, цукрознижувача дія

склад якого захищено патентом України [3, 6].

Метою даної роботи стало дослідження потенційних гіпоглікемічних властивостей нового збору "Фітоглюнор" у порівнянні з офіційним антидіабетичним збором "Арфазетин".

## Матеріали та методи

Дослідження потенційних гіпоглікемічних властивостей збору "Фітоглюнор" проводили на щурах масою 180-200 г у два етапи. На першому етапі антигіперглікемічну дію збору оцінювали на нормоглікемічних щурах під час проведення внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози (ВОТТГ), глюкоза, 3 г/кг маси тіла) [7] за зниженням сумарної глікемії, яку розраховували шляхом підсумку значень концентрації глюкози за всіма часовими точками досліду (до введення навантаження та через 15, 45 і 60 хвилин після нього) [7]. Збір "Фітоглюнор" та препарат порівняння збір "Арфазетин" виробництва ЗАО "Ліктрави" (Жито-

мир) вводили щурам за 1 годину до проведення ВОТТГ у вигляді відварів (1:10 та 1:40 відповідно). Досліджували ряд доз 6, 12 і 18 мл/кг.

На другому етапі вивчали антигіперглікемічні властивості збору "Фітоглюнор" на моделі гострої інсулінової недостатності (ГІН) у щурів, яку викликали одноразовою підшкірною ін'єкцією розчину алоксану у дозі 150 мг/кг [7]. Введення збору в дозі 18 мл/кг починали через три дні після індукції ГІН на тлі розвитку стійкої гіперглікемії. У дослід відбирали тварин з базальною глікемією більше 12 ммоль/л. Глікемію як базальну у крові діабетичних тварин, так і за умови ВОТТГ визначали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози "Ексан-Г". Зразки крові для аналізу збирали з хвостової вени щурів.

Дослідження проводили відповідно до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", що відповідають положенням "Європейської конвенції про захист

хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985) [5]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами дисперсійного аналізу за допомогою програми "Statistica, v.6,0".

## Результати та їх обговорення

На першому етапі визначали гіпоглікемічні властивості збору в умовах навантажувального тесту, який відображає рівновагу між інтенсивністю надходження глюкози в позаклітинну рідину та її утилізацією. У результаті введення екзогенної глюкози у крові тварин контрольної групи спостерігали достовірне підвищення рівня глюкози, яке досягало свого максимуму на 15-й хвилині тесту (табл. 3). Попереднє введення збору "Фітоглюнор" у дозах 12 та 18 мл/кг викликало достовірне зниження рівня глюкози на 15-й хвилині тесту. Найбільший гіпоглікемічний ефект досліджуваній об'єкт проявляв у дозі 18 мл/кг, в якій він достовірно перевищував ефективність препарату порівняння збору "Арфазетин" в аналогічній дозі (рис. 1). Активність фітоглюнору склала 48%, арфазетину — 32%. Зниження сумарної глікемії, яка відображає загальне зниження рівня глюкози, під дією фітоглюнору в цій дозі також було більш вираженим і дорівнювало 27%. Зниження аналогічного показника на тлі введення арфазетину склало лише 15% (табл. 1). У дозі 6 мл/кг збір "Фітоглюнор" гіпоглікемічної дії не проявив. Отже, на підставі отриманих даних та даних літератури можна стверджувати, що гіпоглікемічна дія збору "Фітоглюнор" за умови ВОТТГ реалізується шляхом прискорення утилізації глюкози можливо через стимуляцію секреції інсуліну та активацію викиду гормонів ШКТ, які також беруть безпосередню участь у регуляції глюкозного гомеостазу [9]. Адже з літературних джерел відомо про спроможність деяких рослин стимулювати секрецію інсуліну (женьшень,

Таблиця 2

## Результати визначення основних груп біологічно активних речовин цукрознижувачого збору "Фітоглюнор"

Біологічно активні речовини	Вміст, %
Полісахариди	6,33±0,08
Поліфенольні сполуки	2,62±0,06
Аскорбінова кислота	0,11
Органічні кислоти	4,17±0,05
Гідроксикоричні кислоти	1,97±0,04
Інулін	44,0±0,12

Таблиця 3

**Дослідження гіпоглікемічної дії збору “Фітоглюнор” на щурах з нормальним вуглеводним гомеостазом в умовах внутрішньоочеревиного тесту толерантності до глюкози (n=7)**

Групи тварин	Рівень глюкози, ммоль/л				
	вихідні дані	15 хв	45 хв	60 хв	Σ, ммоль/л
1 серія					
Контрольна група (глюкоза, 3 г/кг)	3,21±0,19	8,15±0,80	3,95±0,39	3,91±0,27	19,2±1,32
Глюкоза + збір “Фітоглюнор”, 6 мл/кг	3,35±0,20	7,20±0,60	3,92±0,34	3,42±0,18	17,88±0,86*
2 серія					
Контрольна група (глюкоза, 3 г/кг)	3,24±0,24	9,55±0,31	4,75±0,47	2,98±0,11	20,51±1,00
Глюкоза + збір “Фітоглюнор”, 12 мл/кг	3,64±0,30	6,34±0,56*	4,21±0,55	3,02±0,28	17,21±1,05*
Глюкоза + збір “Арфазетин”, 12 мл/кг	3,65±0,31	6,94±0,45*	5,15±0,56	3,25±0,48	19,01±0,54*
3 серія					
Контрольна група (глюкоза, 3 г/кг)	3,04±0,25	10,21±0,55	4,42±0,35	2,62±0,21	20,63±0,77
Глюкоза + збір “Фітоглюнор”, 18 мл/кг	3,29±0,34	5,32±0,72**/**	3,90±0,40	3,23±0,35	15,03±1,18*
Глюкоза + збір “Арфазетин”, 18 мл/кг	3,41±0,25	6,96±0,64*	4,98±0,58	2,67±0,52	17,6±1,11*

Примітки:

- 1) \* — відмінності достовірні щодо значень контрольної групи тварин (глюкоза, 3 г/кг),  $p \leq 0,05$ ;
- 2) \*\* — тенденція відмінностей щодо значень препарату порівняння,  $p \leq 0,01$ ;
- 3) n — кількість тварин у кожній групі.

елеутерокок) [4], що відносно рослин нашого збору потребує додаткових досліджень. Крім того, амінокислоти здатні стимулювати викид гормонів ШКТ і тим самим додатково посилювати утилізацію глюкози [14].

Наступним етапом роботи стало дослідження гіпоглікемічних властивостей фітоглюнору на щу-

рах з алоксановим діабетом. При введенні розчину алоксану пошкоджується більша частина  $\beta$ -клітин підшлункової залози тварин, що викликає стійку гіперглікемію [13]. Збір “Фітоглюнор” виявив нестабільну гіпоглікемічну дію (рис. 2). Так, до 15-ї доби експерименту значення глікемії у цій групі достовірно не відрізнялися

від значень тварин з групи контрольної патології, що пояснюється недостатністю прямих гіпоглікемічних властивостей досліджуваного об'єкту на початковій стадії лікування для подолання гіперглікемії. Але, починаючи з 18 доби дослідження у цій групі тварин реєстрували достовірне зниження рівня глюкози у діапазоні 32,5-45% (рис. 2). Опираючись на відомі дані літератури про багатоконпонентність та комплексність гіпоглікемічної дії лікарських рослин, можна припустити, що, поперше, поліфеноли та флавоноїди, які містяться у зборі, поліпшують мікроциркуляцію тканин за рахунок мембраностабілізуючої та антиоксидантної дії, покращуючи тим самим метаболізм інсулінозалежних процесів [2, 4, 9, 11, 12]. Амінокислоти і комплекс мікро- і макроелементів підсилюють активність основних діючих речовин, сприяють нормалізації обмінних процесів і підвищують відбудовні можливості підшлункової залози [1]. По-друге, дослідженнями С.М.Кит і співавт. доведені регенеруючі властивості насіння льону посівного щодо клітин острівців інсулярного апарату та спроможності відновлювати

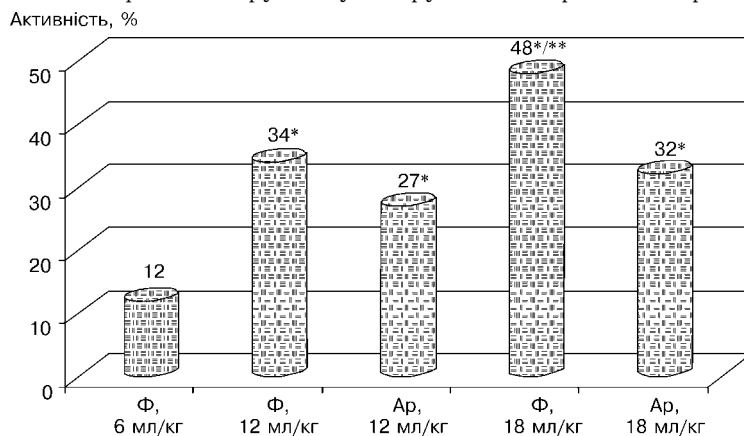


Рис. 1. Гіпоглікемічна активність збору “Фітоглюнор” на 15-й хвилині ВОТТГ у порівнянні зі збором “Арфазетин” (n=7)

Примітки:

- 1) \* — відмінності достовірні щодо значень контрольної групи тварин (глюкоза, 3 г/кг),  $p \leq 0,05$ ;
- 2) \*\* — тенденція відмінностей щодо значень групи тварин, яким вводили збір “Арфазетин” у дозі 18 мл/кг,  $p \leq 0,1$ ;
- 3) Ф — збір “Фітоглюнор”;
- 4) Ар — збір “Арфазетин”;
- 5) n — кількість тварин у кожній групі.

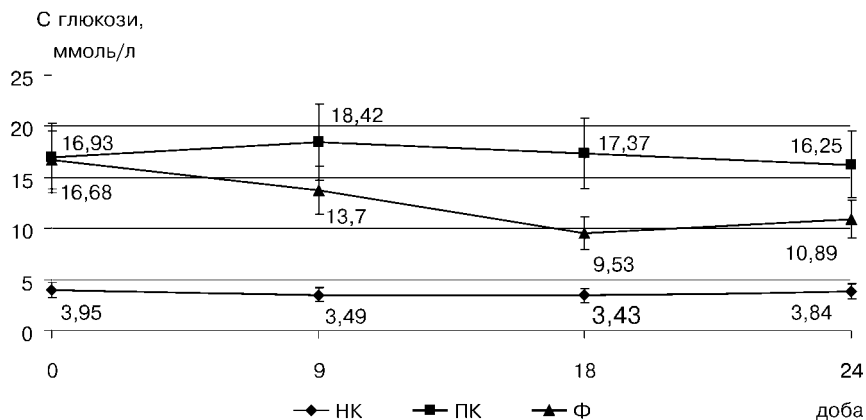


Рис. 2. Динаміка гіпоглікемічної дії збору "Фітоглюнор" в умовах алоксанового діабету у щурів

Примітки:

- 1) НК — негативний (нормоглікемічний) контроль;
- 2) ПК — позитивний контроль;
- 3) Ф — збір "Фітоглюнор", доза 18 мл/кг;
- 4) у кожній групі по 6 тварин.

вміст цинку у  $\beta$ -клітинах ПЗ [4]. Останнє є підґрунтям для припущення, що ці властивості льону посівного вносять свій позитивний вклад у реалізацію гіпоглікемічної дії і збору "Фітоглюнор".

#### ВИСНОВКИ

1. За умови ВОТТГ встановлена ефективна доза збору "Фітоглюнор", яка дорівнює 18 мл/кг.

2. На моделі алоксанового діабету при лікувальному режимі введення показана здатність нової фітокомпозиції покращувати вуглеводний обмін експериментальних тварин, що проявляється суттєвим зниженням рівня базальної глюкози.

3. Отримані дані свідчать про доцільність подальших експериментальних досліджень збору з метою створення антидіабетичного препарату.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.У., Безверхая И.С. *Аминокислоты в медицине.* — К.: Здоров'я, 1982. — 200 с.
2. Барабой В.А. *Растительные фенолы и здоровье человека.* — М.: Наука, 1984. — 160 с.
3. Болоховец Г.С., Кисличенко В.С. // *Ліки України.* — 2007. — №112 (Доповнення). — С. 121-122.
4. Кит С.М., Турчин И.С. *Лекарственные растения в эндокринологии.* — К.: Здоров'я, 1986. — 80 с.
5. *Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой.* — К.:МОРИОН, 1999. — С. 508-545.
6. Патент на винахід №7518. Україна, МПК7 А 61К 36/00. Цукрознижувальний лікарський збір / В.П.Черних, Л.В.Яковлева, Г.С.Болоховец та ін. Заявка №2004021149. — Заявл.: 17.02.2004. Опубл.: 15.03.2006. — Бюл. №3.
7. Полторак 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.
8. Хворостинка В.Н., Москаленко О.И., Журавлева Л.В., Савченко В.Н. *Фитотерапия сахарного диабета.* — Х.: "Прапор", 1995. — 256 с.
9. Ebert R., Creutzfeldt W. // *Diabetes Metab. Rev.* — 1987. — Vol. 3. — P. 1-26.
10. Ho K.Y., Huang J.S., Tsai C.C. et al. // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1999. — Vol. Sep. 51 (9). — P. 1075-1078.
11. Jia W., Gao W.Y., Xiao P.G. // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* — 2003. — Vol. Feb. 28 (2). — P. 108-113.
12. Kitts D.D., Yuan Y.V., Wijewickreme A.N., Thompson L.U. // *Mol. Cell. Biochem.* — 1999. — Vol. Dec. 202 (1-2). — P. 91-100.
13. Malaissi M.J. // *Biochem. Pharmacol.* — 1982. — Vol. 31. — P. 3527-3534.
14. *Nutrient and hormonal Regulation of the threshold of glucose-stimulated insulin secretion isolated rat pancreases // Endocrinology.* — 1988. — Vol. 123. — P. 1582-1590.

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

Надійшла до редакції 07.08.2008 р.