

ВПЛИВ РОСЛИННОГО ЗБОРУ НА ЛІПІДНИЙ ОБМІН ТА ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЩУРІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ГЛЮКОЗИ

Л.В.Яковлева, О.Ю.Кошова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: рослинний збір; інтолерантність до глюкози; переокиснення ліпідів; гіперглікемія; дисліпідемія

Вивчено вплив рослинного збору на розвиток інтолерантності до глюкози, на показники ліпідного метаболізму і перекишеного окиснення ліпідів у щурів в умовах порівняння зі збором "Арфазетин". Встановлено, що двотижневе лікувально-профілактичне введення рослинного збору експериментальним тваринам перешкоджає розвитку інтолерантності до глюкози, здійснює позитивний вплив на метаболізм ліпідів. Доведено, що рослинний збір проявляє виражені антиоксидантні властивості. Превентивний ефект рослинного збору щодо розвитку дисліпідемії в поєднанні з його антиоксидантними властивостями свідчить про перспективність застосування цього збору для попередження та/або послаблення розвитку макросудинних ускладнень у випадку інтолерантності до глюкози.

Цукровий діабет другого типу (ЦДІІ) залишається важливою соціальною та медичною проблемою, що обумовлено його розповсюдженістю та високим рівнем летальності хворих. Досить часто ЦДІІ поєднується із ожирінням, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, порушенням системи зсідання крові, які є основними компонентами метаболічного синдрому та ознаками високого ризику розвитку серцево-судинних патологій [2]. Вважають, що в основі метаболічного синдрому лежить інсулінорезистентність [14, 16], яка є також пусковим механізмом більшості патологічних процесів, котрі призводять до розвитку ЦДІІ, і викликає цілу низку метаболічних порушень (гіперінсулінемію, інтолерантність до глюкози, гіперглікемію натщесерце, мікроальбумінурію, порушення коагуляції крові, підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів та зниження рівня ліпопротеїдів висо-

кої щільності (ЛПВЩ) [9-11, 15], а також посилення процесів переокиснення ліпідів (ПОЛ) [13, 17]. Тому актуальним є пошук та експериментальне вивчення нових лікарських препаратів, здатних нормалізувати метаболічні порушення та покращувати чутливість тканин до глюкози і таким чином попереджати розвиток судинних ускладнень. На сучасному етапі зростає науковий та практичний інтерес до лікарських рослин і фітопрепаратів, які мають високі антиоксидантні властивості, здатні покращувати чутливість периферичних тканин до глюкози та проявляти низку інших позитивних ефектів (таких як протизапальний, гепатопротекторний, гіполіпідемічний, мембраностабілізуючий та ін.), що дозволяє нормалізувати метаболічні прояви інсулінорезистентності [8, 18]. На сьогодні існують різноманітні прописи трав'яних зборів, які можна застосовувати при лікуванні цукрового діабету легкої і середньої

тяжкості, а в Україні зареєстрований єдиний антидіабетичний рослинний збір "Арфазетин". Проте пагони чорниці, коріння аралії маньчжурської (або кореневище з коренями заманихи) та звіробій, що входять до складу збору, відносяться до сильнодіючих рослин, тривале вживання яких є небезпечним і може викликати побічну дію. Крім того, тривале застосування аралії не рекомендується при цукровому діабеті, ускладненому ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю та артеріальною гіпертонією [7].

Об'єктом даних досліджень було обрано новий рослинний збір (фітозбір). Метою цієї роботи стало вивчення впливу фітозбору на показники ліпідного обміну та ПОЛ у щурів в умовах експериментальної інтолерантності до глюкози в порівнянні зі збором "Арфазетин".

Матеріали та методи

Експериментальну інтолерантність до глюкози моделювали підшкірним введенням дексаметазону у дозі 0,125 мг/кг білим безпородним щурам масою 200-250 г протягом 14 днів [3]. Введення

Таблиця 1

Вплив фітозбору на розвиток толерантності до вуглеводів у щурів з дексаметазоновим діабетом при внутрішньоочеревинному тесті толерантності до глюкози

Термін спостереження	Рівень глікемії, ммоль/л			
	інтактний нормоглікемічний контроль	контрольна патологія	фітозбір + патологія	збір "Арфазетин" + патологія
Вихідні дані	3,40±0,41	4,66±0,59	3,72±0,46	4,32±0,57
15 хв	10,66±0,7*	14,08±0,67**	6,67±0,98**/**	9,43±1,07**/**
45 хв	5,00±0,27*	10,22±0,44**	5,24±0,69**	6,24±0,65**
60 хв	3,19±0,32*	7,50±0,67**	3,34±0,35**	5,71±0,83**
Інтегральний показник глікемії, ммоль/л	21,11±1,06	36,45±1,45**	18,97±2,15**/**	25,70±2,08**
ΣΔС, ммоль/л	8,56±1,15	17,84±2,76**	4,16±1,37**/**	8,36±2,31**

Примітки:

- 1) * — відмінності достовірні по відношенню до вихідних даних, $P < 0,05$;
- 2) ** — відмінності достовірні по відношенню до інтактного контролю, $P < 0,05$;
- 3) *** — відмінності достовірні по відношенню до контрольної патології, $P < 0,05$;
- 4) **** — відмінності достовірні по відношенню до препарату порівняння, $P < 0,05$.

глюкокортикоїду призводить до розвитку інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, внаслідок чого в експериментальних тварин відмічається порушення толерантності до глюкози [4]. Настой рослини збору та препарат порівняння "Арфазетин", які готували у співвідношенні 1:10 та 1:40 відповідно, вводили в лікувально-профілактичному режимі у дозі 18 мл/кг внутрішньошлунково за одну годину до ін'єкції дексаметазону. Група тварин контрольної патології отримувала за аналогічною схемою розчинник — дистильовану воду. Вміст глюкози у крові визначали в 1-й день (вихідні дані) та на 14-й день досліду глюкозооксидазним методом на аналізаторі глюкози "Ексан-Г" (Литва). Після закінчення експерименту (15-та доба) проводили внутрішньоочеревинний тест толерантності до глюкози (ВЧТТГ, 2 г/кг). Величину інтегральної глікемії, а також різницю ΣΔС між вихідною (базальною) глікемією та концентраціями глюкози після навантаження розраховували, підсумовуючи показники за всіма часовими точками досліду (до введення навантаження та через 15, 45 і 60 хв після нього). Після закінчення експерименту тварин декапітували під ефірним наркозом. У сироватці крові визначали вміст загальних ліпідів, холесте-

рину, тригліцеридів [1], у гомогенаті печінки — вміст продуктів, які реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактив), дієнових кон'югатів (ДК), відновленого глутатіону (GS-H) [5, 6].

Результати та їх обговорення

Як показали проведені дослідження, у щурів, які отримували дистильовану воду, рівень базальної глікемії на 14-ту добу експерименту достовірно не відрізнявся від рівня базальної глікемії тварин групи інтактного контролю. Але результати ВЧТТГ свідчать про розвиток інтолерантності до глюкози у тварин цієї групи внаслідок введення дексаметазону. У відповідь на навантаження екзогенною глюкозою в групі тварин контрольної патології спостерігали достовірний максимальний підйом рівня глюкози на 15 хв та неповернення його до вихідних значень глікемії на 60 хв спостереження. Про значне порушення толерантності до глюкози у тварин контрольної патології свідчать дані розрахунку показників ΣΔС, який склав $17,84 \pm 2,76$ ммоль/л у порівнянні зі значенням групи інтактного контролю — $8,56 \pm 1,15$ ммоль/л ($P < 0,05$), та інтегральної глікемії, що також перевищував значення інтактних тварин: $36,45 \pm 1,45$ ммоль/л та

$21,11 \pm 1,06$ ммоль/л відповідно ($P < 0,05$). Концентрація глюкози протягом усього терміну проведення тесту залишалась підвищеною (табл. 1). Водночас із розвитком інтолерантності до глюкози у крові тварин, які одержували дистильовану воду, реєстрували подібне за виразністю збільшення вмісту загальних ліпідів та холестерину (в 1,4 рази) порівняно до інтактного контролю, а тригліцеридів — у 3 рази ($P < 0,05$), що свідчить про порушення метаболізму ліпідів і, враховуючи дані літератури, може служити опосередкованим доказом розвитку інсулінорезистентності у тварин цієї групи [3] (табл. 2). Існує багато доказів порушення оксидантно-антиоксидантного гомеостазу організму, який виникає при інсулінорезистентному стані [9, 12, 13, 17]. У групі тварин контрольної патології спостерігали активацію процесів ПОЛ, що виявлялось у підвищенні концентрації ТБК-реактивів в 1,8 і ДК — в 1,4 рази ($P < 0,05$). У відповідь на прискорення процесів ПОЛ у гомогенаті печінки реєстрували достовірне зниження вмісту GS-H в 1,3 рази, що свідчить про послаблення активності антиоксидантного захисту при даній експериментальній патології.

Лікувально-профілактичне введення фітозбору протягом 14-ти

Вплив фітозбору на ліпідний обмін та показники перекисного окиснення ліпідів у тварин з дексаметазоновим діабетом

Показники	Групи тварин			
	інтактний нормоглікемічний контроль	контрольна патологія	фітозбір + патологія	збір "Арфазетин" + патологія
У сироватці крові				
Загальні ліпіди, г/л	2,30±0,25	3,30±0,33*	1,86±0,35**	1,77±0,45**
Холестерин, ммоль/л	2,23±0,23	3,07±0,19*	2,21±0,54**	1,91±0,37**
Тригліцериди, г/л	0,210±0,02	0,650±0,07*	0,470±0,8***	0,540±0,11
У гомогенаті печінки				
ТБК-реактанти, 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**

Примітки:

- 1) * — відмінності достовірні по відношенню до інтактного контролю, $P < 0,05$;
- 2) ** — відмінності достовірні по відношенню до контрольної патології, $P < 0,05$;
- 3) *** — відмінності прямують до достовірності по відношенню до інтактного контролю, $0,1 > P > 0,05$.

діб перешкоджало розвитку порушення толерантності до глюкози, про що свідчить значно менший підйом рівня глюкози у відповідь на вуглеводне навантаження та повернення концентрації глюкози до значень базальної глікемії. Показник Σ ДС та інтегральний показник глікемії були достовірно меншими, ніж у групі тварин контрольної патології. При проведенні ВЧТТГ у групі тварин, яким вводили збір "Арфазетин", також був виявлений превентивний ефект щодо розвитку інтолерантності до глюкози. Концентрація глюкози на 60 хв також поверталася до значень базальної глікемії, але, на відміну від групи тварин, які одержували фітозбір, залишалась достовірно підвищеною стосовно значень глікемії тварин групи інтактного контролю. Відмінності між інтегральними показниками глікемії у дослідних груп тварин, які одержували досліджувані препарати, також є свідком терапев-

тичної переваги фітозбору щодо гальмування розвитку порушення толерантності до глюкози. У групі тварин, які отримували фітозбір, цей показник склав $18,63 \pm 1,90$ ммоль/л, а у групі тварин, яким вводили збір "Арфазетин", — $25,03 \pm 2,05$ ммоль/л ($P < 0,05$). Підтвердженням позитивної лікувально-профілактичної дії фітозбору та збору "Арфазетин" є дані біохімічного дослідження крові. На тлі введення досліджуваних препаратів спостерігали нормалізацію метаболізму ліпідів, про що свідчить зниження концентрації загальних ліпідів і холестерину до значень інтактного контролю ($P < 0,05$) та тенденція до зниження рівня тригліцеридів у групі тварин, які одержували фітозбір ($0,1 > P > 0,05$). Фітозбір більш виражено, ніж збір "Арфазетин" нормалізував процеси ПОЛ: концентрації ТБК-реактивів і ДК досягали значень інтактного контролю. Збір "Арфазетин" досто-

вірно знижував рівень ДК до значень інтактного контролю, але на відміну від фітозбору не впливав на показник ТБК-реактивів, вміст яких залишався в 1,2 рази вищим за показник інтактного контролю. Рівень GS-H у гомогенаті печінки тварин на тлі введення обох препаратів досягав значень інтактного контролю.

ВИСНОВОК

Застосування рослинного збору з метою попередження розвитку порушення толерантності до глюкози та метаболізму ліпідів і нормалізації оксидантно-антиоксидантного гомеостазу організму щурів при експериментальній інтолерантності показало, що препарат має високу ефективність, яка переважає таку у препараті порівняння, та виражені антиоксидантні властивості, які поряд з його гіполіпідемічною дією лежать в основі позитивного терапевтичного ефекту при такій патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. — Мн: Беларусь, 1976. — 311 с.
2. Парфенова Н.С. // Росс. кардиол. журн. — 1998. — №2. — С. 42-48.
3. 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.

4. Полторає В.В., Горбенко Н.І., Іванова О.В., Коршунська М.Ю. // *Ендокринологія*. — 2000. — Т. 5, №2. — С. 249-251.
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.: Прапор, 1995. — 256 с.
8. Щербак О.В. // *Ліки України*. — 1999. — №4. — С. 47.
9. Bucala R., Makita Z., Koschinsky T. et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1993. — №90. — P. 6434-6438.
10. Despres J-P., Lamrche B., Mauriege P. et al. // *N. Eng. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 952-957.
11. McMillen D.E. // *Vase Med.* — 1997. — Vol. 2. — P. 132-142.
12. Paolisso G., DeAmore A., Galzerano D. et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1994. — Vol. 59. — P. 1291-1296.
13. Paolisso G., Giugliano D. // *Diabetol.* — 1996. — Vol. 3. — P. 357.
14. Reaven J.M. // *Diabetes*. — 1988. — Vol. 37. — P. 1595-1607.
15. Salomaa V., Riley W., Kaark G.D. et al. // *Circulation*. — 1995. — №91. — P. 1432-1443.
16. Sowers G.R., Sowers P.S., Peuler J.D. // *J. Lab. Clin. Med.* — 1994. — Vol. 123. — P. 647-652.
17. Tribe R.M., Poston L. // *Vase med.* — 1996. — №1. — P. 195-206.
18. 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 02.04.2004 р.