

## ВПЛИВ ЗБОРУ “ФІТОГЛЮНОР” НА ДЕЯКІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЗМУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ЩУРІВ В УМОВАХ АЛОКСАНОВОГО ДІАБЕТУ

О.Ю.Кошова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: цукровий діабет; обмін речовин; лікарські рослини

*На моделі алоксанового діабету встановлено, що застосування збору “Фітоглюнор” у профілактично-лікувальному режимі запобігає розвитку гострої інсулінової недостатності та підвищує виживаність тварин. У результаті тривалого введення збору “Фітоглюнор” підвищується толерантність експериментальних тварин до глюкози та нормалізуються метаболічні процеси: знижуються рівні базальної глікемії, холестерину,  $\beta$ -ліпопротеїдів і сечовини, підвищується концентрація білка. За протективною дією щодо відновлення обміну речовин алоксандіабетичних тварин збір “Фітоглюнор” перевищує ефективність референтного препарату збору “Арфазетин”. Збір “Фітоглюнор” проявляє виражену гепатопротекторну дію, яка проявляється зниженням активності ферментів АЛТ і АСТ, нормалізацією синтезу глікогену та зниженням масового коефіцієнту печінки до значень інтактного контролю. Встановлено, що в основі гепатопротекторної дії препарату лежать виразні антиоксидантні властивості. Отримані дані обумовлюють доцільність подальшого вивчення збору “Фітоглюнор” з метою створення засобу для корекції метаболічних порушень, притаманних цукровому діабету.*

Цукровий діабет є ендокринно-обмінним захворюванням, у розвитку якого провідна патогенетична роль належить абсолютній або відносній інсулінової недостатності, яка провокує порушення всіх видів метаболізму і, в першу чергу, вуглеводного [9]. Центральну роль у здійсненні таких метаболічних процесів як забезпечення глюкозного гомеостазу, взаємоперетворення ліпідів та білків, забезпечення імунологічного та токсикологічного контролю відіграє печінка. Численні дослідження свідчать про взаємозв'язок між різноманітними метаболічними порушеннями при цукровому діабеті (ЦД) та функціональним станом печінки [2, 8]. Доведено, що ЦД супроводжується ураженням печінки ще на доклінічних стадіях [2]. Більш ніж у третини хворих з вперше виявленим ЦД спостерігаються початкові прояви діабетичної шлунко-

во-кишкової автономної нейропатії у вигляді дискінезії жовчних шляхів і дисфункції та зниження тонуусу жовчного міхура. З подальшим прогресуванням захворювання посилюється ураження гепатобіліарної системи. Порушується функція позапечінкових жовчних шляхів і жовчного міхура, що проявляється у різних формах дискінезії, функціональний стан паренхіматозних клітин та внутрішньопечінкова мікроциркуляція [5, 8].

У хворих на ЦД активуються процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ): підвищується рівень ТБК-реактивних, знижується активність ферментів з антиоксидантними властивостями — каталази та церулоплазміну. Тобто виникає дисбаланс між рівнем вільних радикалів та потенціалом системи антиоксидантного захисту. Нагромадження агресивних перекисних сполук є одним з чинників ушкодження ендотелію су-

дин і порушення мікроциркуляції, що призводить до підвищення агрегаційних властивостей тромбоцитів, рівня фібриногену в плазмі та протромбінового індексу, які є ознаками прогресування мікроангіопатій [2, 8, 10].

Враховуючи багатофакторність патогенезу ЦД, обумовлену наявністю ланцюга вищенаведених патологічних змін, доцільність цілеспрямованого багатокомпонентного лікування цього захворювання не підлягає сумніву. Одним з напрямків вирішення цієї задачі поряд з використанням пероральних цукрознижувальних засобів є застосування лікарських рослин. Крім м'якої гіпоглікемічної дії рослини проявляють антиоксидантні, мембраностабілізуючі, гепатопротекторні, протизапальні та інші види дії, що сприяє поліпшенню та нормалізації метаболізму та функціонуванню органів і систем організму. Слід зазначити, що найбільш ефективно лікувальна дія лікарських рослин проявляється при застосуванні їх у зборах. Об'єктом досліджень обрано новий гі-

Таблиця 1

## Динаміка базальної глікемії та маси тіла тварин з алоксановим діабетом

Показники	Групи тварин			
	інтактний контроль, n=6	контрольна патологія, n=8	збір "Фітоглюнор", n=9	збір "Арфазетин", n=8
Базальна глікемія, ммоль/л				
Вихідні дані	3,55±0,34	3,23±0,28	3,61±0,47	3,84±0,25
3-тя доба	3,93±0,44	27,09±2,33*	16,94±2,26**/**	17,52±2,57**/**
35-та доба	3,77±0,24	13,86±1,31*	5,60±0,68**	8,77±1,50**/**
Маса тварин				
Вихідні дані	212,78±7,03	194,71±6,21	209,50±10,10	201,5±5,48
35-та доба	213,00±5,78	170,00±9,13*	201,25±9,35	185,71±6,99*
Вживаність тварин				
35-та доба	100	50	81,8	72,7

Примітки:

- 1) \* — відхилення вірогідні щодо інтактного контролю, (P<0,05);
- 2) \*\* — відхилення вірогідні щодо контрольної патології, (P<0,05);
- 3) n — кількість тварин у кожній групі.

поглікемічний збір "Фітоглюнор", до складу якого входять: корінь цикорію, кукурудзяні рильця, лист брусниці, трава горця пташиного, плоди розторопші плямистої та насіння льону посівного. Прояв виражених гіпоглікемічних властивостей та протективної дії щодо метаболізму речовин забезпечується різноманітними біологічно активними сполуками, які містяться у цих рослинах: флаволігнанами розторопші плямистої, дубильними речовинами і флавоноїдами трави споришу і листя брусниці звичайної, інуліном коріння цикорію звичайного, флавоноїдами, алкалоїдами та фітостеринами, що містяться у рильцях та стовпчиках кукурудзи, макро- та мікроелементами насіння льону звичайного, а також вітамінами А, С, К та РР. Крім того, до складу насіння льону та плодів розторопші входить слиз, який, обволашнюючи слизову шлунка, уповільнює гастроінтестинальну абсорбцію вуглеводів і ліпідів, що надходять з їжею [3].

Метою дослідження стало вивчення впливу нового збору "Фітоглюнор" з цукрознижувальними властивостями на біохімічні показники крові, які характеризують метаболізм та функціональний стан печінки щурів в умовах гострої інсулінової недо-

статності, викликаній введенням алоксану.

#### Матеріали та методи

Гостру інсулінову недостатність викликали у щурів масою 180-230 г підшкірним введенням розчину алоксану в дозі 150 мг/кг [4]. Після введення в організм алоксан зв'язується з мембранами β-клітин підшлункової залози, що призводить до швидкого зниження секреції інсуліну. Механізм цитотоксичної дії алоксану зумовлений деструктивною дією гідроксильних та супероксидних радикалів, які утворюються внаслідок посилення β-цитотоксином вільнорадикального та перекисного окиснення в біомембранах β-клітин [12]. Збір "Фітоглюнор" вводили у вигляді настою 1:10 щодня внутрішньошлунково два рази на день у дозі 9 мл/кг. Введення починали за два тижні до моделювання патології та продовжували протягом всього експерименту. Як препарат порівняння було обрано антидіабетичний збір "Арфазетин" виробництва ЗАО "Ліктрави" (Житомир). У зв'язку з тим, що до його складу входять сильнодіючі рослини (елеутерокок, трава звіробою, листя чорниці), референтний препарат застосовували у вигляді настою 1:40 у аналогічному режимі введення.

Тварини групи контрольної патології отримували питну воду у вищевказаному режимі. Стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії, яку вимірювали ранком натще до початку введення препаратів, на третю добу після введення алоксану (максимум розвитку патології) та на 35-ту добу, а також за результатом внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози (ВОТТГ, 3 г/кг). При проведенні ВОТТГ концентрацію глюкози вимірювали у крові дослідних тварин до (вихідні дані) та через 15, 45, 60 і 120 хв після вуглеводного навантаження [4]. У сироватці крові визначали вміст загального білка, сечовини, холестерину та β-ліпопротеїдів [4], а в гомогенаті печінки — вміст ТБК-реактивних та відновленого глутатіону (GSH) [6, 7]. Функціональний стан печінки тварин оцінювали за показником масового коефіцієнта печінки (МКП), активністю ферментів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) і за вмістом ліпогену [1].

#### Результати та їх обговорення

Через три доби після введення алоксану у групі контрольної патології (КП) спостерігали заги-

Таблиця 2

**Вплив збору “Фітоглюнор” на розвиток інтолерантності до глюкози у щурів,  
внутрішньоочеревинний тест толерантності до глюкози**

Термін спостереження	Групи тварин			
	інтактний контроль, n=6	контрольна патологія, n=8	збір “Фітоглюнор”, n=9	збір “Арфазетин”, n=8
Рівень глюкози, ммоль/л				
Вихідні дані	4,58±0,18	13,56±0,93*	6,35±1,07**	6,90±1,21**
15 хв	10,43±0,65***	29,00±2,89*/***	13,73±1,81**/**	14,71±2,07**/**
45 хв	6,39±0,61***	22,00±2,32*/***	10,31±1,27**/**	10,76±1,59**
60 хв	4,60±0,33	21,32±2,03*	7,39±0,97**	8,46±1,00**
120 хв	3,45±0,47	19,36±1,01*/***	7,13±1,01**	7,80±0,91**

Примітки:

- 1) \* — відхилення вірогідні щодо інтактного контролю, (P<0,05);
- 2) \*\* — відхилення вірогідні щодо контрольної патології, (P<0,05);
- 3) \*\*\* — відхилення вірогідні щодо вихідних даних, (P<0,05);
- 4) n — кількість тварин у кожній групі.

бель тварин, яка склала 50%. У тварин, що залишилися живими, відзначали розвиток вираженої гіперглікемії, яка зберігалася протягом всього експерименту (табл. 1). На 35 добу базальна глікемія у тварин групи КП залишалася достовірно вищою, ніж значення глікемії тварин інтактного контролю (ІК) у 3,7 рази (табл. 1). Розвиток гіперглікемії супроводжував-

ся достовірним зниженням маси тіла тварин у 1,2 рази в порівнянні з вихідними даними. На тривалій гіперглікемії спостерігали погіршення толерантності до глюкози та порушення метаболізму речовин, свідченням чого є дані тесту навантаження вуглеводами і біохімічного дослідження сироватки крові алоксандіабетичних тварин (табл. 2 і 3). Так

під час проведення ВОТТГ у тварин групи КП спостерігали різке зростання концентрації глюкози під впливом вуглеводного навантаження, яка практично не знижувалася до кінця експерименту. За даними літератури така динаміка глікемії під час проведення навантажувального тесту притаманна саме хворим на ЦД [3, 9]. Недостатність інсуліну та пору-

Таблиця 3

**Вплив збору “Фітоглюнор” на біохімічні показники крові  
та гомогенату печінки алоксандіабетичних тварин**

Показники	Групи тварин			
	інтактний контроль, n=6	контрольна патологія, n=8	збір “Фітоглюнор”, n=9	збір “Арфазетин”, n=8
У сироватці крові				
Загальний білок, г/л	69,91±1,91	44,52±4,51*	60,96±3,71**	53,32±4,56**
Сечовина, ммоль/л	3,02±0,44	9,85±1,35*	3,73±0,73**	6,45±0,81*
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*	0,38±0,11**	0,68±0,05
АЛТ, ммоль/г·л	0,27±0,01	0,54±0,04*	0,31±0,08**	0,44±0,09
АСТ, ммоль/г·л	0,35±0,03	0,51±0,03*	0,41±0,02**	0,48±0,06
У гомогенаті печінки				
МК печінки	2,81±0,06	3,53±0,12*	2,84±0,11**	3,29±0,16*
Глікоген, г/л	45,39±7,52	19,38±5,19*	47,18±9,10**	25,25±5,28
ТБК-реактанти, мкмоль/г	45,89±7,85	156,92±4,69*	63,86±14,05**/**	25,91±6,38**/**
GSH, мкмоль/г	12,25±2,03	4,86±0,38*	8,66±0,95**/**	5,11±0,80*

Примітки:

- 1) \* — відмінності достовірні щодо інтактного контролю, P<0,05;
- 2) \*\* — відмінності достовірні щодо контрольної патології, P<0,05;
- 3) \*\*\* — відмінності достовірні щодо препарату порівняння, P<0,05;
- 4) n — кількість тварин у кожній групі.

шення утилізації глюкози у тварин цієї групи призводило до порушення енергетичного обміну, посилення процесів глікогенолізу та погіршення білковосинтетичної функції печінки, на що вказує достовірне зниження вмісту загального білка в сироватці крові (в 1,6 рази) та виснаження запасів глікогену печінки на тлі підвищеної концентрації сечовини в 3,3 рази (табл. 3). Патологія також характеризувалася порушенням ліпідного обміну, про що свідчить достовірне збільшення в 1,7 рази вмісту загального холестерину і  $\beta$ -ліпопротеїдів (табл. 3). Існують переконливі докази участі "оксидативного стресу" у розвитку цукрового діабету та специфічних діабетичних ускладнень: у хворих на ЦД із високим рівнем ТБК-реактивних виявляють ознаки прогресуючих діабетичних ангиопатій [9, 10] та уражень печінки [7]. На думку авторів [2, 8], підвищений рівень ТБК-реактивних може слугувати маркером розвитку жирової дистрофії печінки та хронічного реактивного гепатиту у хворих на ЦД I-го типу. В даному експерименті розвиток патології супроводжувався активацією процесів ПОЛ (концентрація ТБК-реактивних у гомогенаті печінки збільшилася в 2 рази) та виснаженням антиоксидантної системи, яке характеризувалося зниженням запасів GSH у 2,5 рази в порівнянні з ІК. Поряд з цими процесами реєстрували порушення ферментативної функції печінки, яке характеризувалося підвищенням активності ферментів АЛТ і АСТ у сироватці крові тварин КП порівняно зі значеннями ІК, що зумовлено цитолізом, порушенням синтезу і катаболізму низки ферментів через нестабільність функції гепатоцитів. Достовірне зниження маси тіла поряд з підвищенням МКП є маркером зниження компенсаторних можливостей організму тварин групи КП та ознакою розвитку катаболіч-

них процесів і дистрофії печінки в результаті тривалої гіперглікемії та токсичної дії алоксану (табл.1).

Введення зборів "Фітоглюнор" та "Арфазетин" у лікувально-профілактичному режимі перешкоджало розвитку експериментального діабету: рівень базальної глікемії тварин на 3-тю добу після введення алоксану був достовірно нижчим за показники КП у 1,6 рази. На 35 добу рівень базальної глікемії тварин, які отримували збір "Фітоглюнор", знижувався до значень ІК, у групі тварин, яких лікували збором "Арфазетин" — достовірно знижувався по відношенню до значень КП, але не досягав значень ІК (табл. 1). Дані, отримані при проведенні ВОТТГ, свідчать про поліпшення толерантності експериментальних тварин до глюкози на тлі застосування зборів. Під час проведення тесту динаміка глікемії у тварин, які отримували збори "Фітоглюнор" та "Арфазетин", характеризувалася поверненням рівня глюкози на 60-ій і 120-ій хвилині тесту до вихідних значень (табл. 2).

Застосування збору "Фітоглюнор" на відміну від збору "Арфазетин" сприяло нормалізації всіх досліджуваних біохімічних показників та чинило виразну гепатопротекторну дію, яка виражалася у пригніченні активності цитолітичних процесів, відновленні глікогенсинтетичної функції печінки та зниженні МКП до значень ІК. Під впливом збору "Арфазетин" відмічали нормалізацію тільки концентрації загального білка та холестерину. Підвищений вміст  $\beta$ -ліпопротеїдів, сечовини, глікогену та АЛТ і АСТ поряд з незмінним показником МКП вказує на функціональну напругу в печінці, що можливо пов'язано з тривалим стимулюючим впливом елеутерокока, який входить до складу цього збору (табл. 3). Крім того, маса тіла тварин цієї групи на відміну від маси тіла тварин,

які отримували збір "Фітоглюнор", залишалася достовірно меншою в порівнянні з показниками ІК, що свідчить про порушення загальнотрофічних процесів (табл. 1). Під впливом зборів "Фітоглюнор" та "Арфазетин" відбувалося достовірне по відношенню до КП зниження концентрації ТБК-реактивних (табл. 1). Але відновлення пулу GSH реєстрували лише у групі тварин, які отримували збір "Фітоглюнор". Достовірне по відношенню до ІК зниження рівня ТБК-реактивних на тлі застосування збору "Арфазетин" у сполученні зі зниженим (щодо показників ІК) вмістом GSH може свідчити про виснаження мембранних фосfolіпідів клітин, що є субстратами ПОЛ. Підтвердженням більш виразної протективної дії збору "Фітоглюнор" є також показник виживаності тварин, який склав у цій групі 81,8% на відміну від 72,7% у групі тварин, що отримували збір "Арфазетин" та 50% у групі контрольної патології (табл. 1).

#### ВИСНОВКИ

1. Застосування збору "Фітоглюнор" запобігає розвитку гострої інсулінової недостатності, викликаній введенням алоксану, та підвищує виживаність тварин.

2. За протективною дією щодо відновлення метаболізму речовин алоксандіабетичних тварин збір "Фітоглюнор" перевищує ефективність референтного препарату збору "Арфазетин".

3. В умовах гострої інсулінової недостатності збір "Фітоглюнор" виявив виражену гепатопротекторну дію, яка реалізується за рахунок нормалізації глюкозного, білкового та ліпідного обміну, а також виражених антиоксидантних властивостей.

4. Отримані дані обумовлюють доцільність подальшого вивчення збору "Фітоглюнор" з метою створення засобу для корекції обмінних порушень цукрового діабету.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Вороніна Л.М., Десенко В.Ф., Кравченко В.М., Сахарова Т.С. *Посібник до лабораторних і семінарських занять з біологічної хімії: Навч.-метод. посіб. для вузів / Під ред. В.Ф.Десенко. — Х.: Основа, 1996. — 432 с.*
2. Медведь В.І., Грицай І.М. // *Сучасна гастроентерологія. — 2004. — №1 (15). — С. 95-99.*
3. Носов А.М. *Лекарственные растения. — М: ЭКСМО-Пресс, 2000. — 350 с.*
4. 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.*
5. Савич О.А., Славнов В.М., Марков В.В. // *Ендокринологія. — 2004. — Т. 9, №2. — С. 134-139.*
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. Bentler E.D., Duron Q., Kelly B.M. // *J. Laboratories Clinical Medicine. — 1963. — Vol. 61, №5. — P. 882.*
8. Clarke B.F. *Gastrointestinal problems in diabetes mellitus / Textbook of Diabetes. — London: Oxford Blackwell Scientific Publication, 1991. — Vol. 2. — P. 445-452.*
9. Feldman M. *Pathophysiology of diabetes mellitus. //Diabetes mellitus, ninth Edition, Indiana: Eli Lilly and Company. — 1998. — P. 28-43.*
10. Giugliano D., Ciriello A., Paolisso G. // *Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19. — P. 257-267.*
11. Hartnett M., Elizabeth, Stratton Robert D., Browne Richard W. et al. // *Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, №2. — P. 234-240.*
12. Malaissi M.J. // *Biochem. Pharmacol. — 1982. — Vol. 31. — P. 3527-3534.*

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

Надійшла до редакції 11.07.2006 р.