

## ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНОВІСНИХ СПОЛУК НА СТАН МІОКАРДА ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ

(Огляд літератури та результати власних досліджень)

©К. А. Посохова, І. П. Стечишин, В. В. Підгірний

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

**РЕЗЮМЕ.** У статті наведено сучасні літературні дані і результати власних досліджень щодо дії кверцетиновісних сполук на стан міокарда, показники ліпідного та вуглеводного обміну при цукровому діабеті 2 типу. Здійснено порівняння активності водорозчинної та ліпосомальної форм кверцетину.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** цукровий діабет 2 типу, міокард, антиоксиданти, кверцетин, корвітин, ліпофлавоно.

**Вступ.** У розвинутих країнах світу щорічно реєструється 2–6 % від загальної популяції хворих на цукровий діабет (ЦД) [1]. За даними Всесвітньої федерації цукрового діабету (IDF), Україна належить до числа країн з високими темпами прогресування захворюваності на ЦД [2].

У наш час виділяють такі форми ураження серця при ЦД: діабетична кардіоміопатія (ДКМП), основним патогенетичним фактором якої вважають метаболічні порушення в серцевому м'язі; ішемічна хвороба серця (ІХС), головною причиною розвитку якої є атеросклероз коронарних судин; а також поєднання двох цих форм [3]. ДКМП патогенетично представляє собою один з варіантів дисметаболічної кардіопатії і характеризується дистрофічними змінами в міокарді за рахунок довготривалих метаболічних порушень у вигляді притаманних для діабету розладів енергозабезпечення клітин, синтезу білків, електролітного обміну і обміну мікроелементів, окисно-відновних процесів, киснево-транспортної функції крові та ін. [4].

Прогресуюча гіперглікемія, котра розвивається у хворих на ЦД [5], стимулює різні, залежні від гліколізу, патологічні шляхи, активовані при його блокаді, що призводить до посиленого формування активних форм кисню та активації процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) [4]; потенційно сприяє пошкодженню тканин, викликаючи деструкцію клітин підшлункової залози, зниженню синтезу і секреції інсуліну, а також знижує чутливість до інсуліну периферійних тканин та є однією з головних причин розвитку ускладнень ЦД, зокрема атеросклерозу [3]. Сукупність цих патологічних проявів пов'язана з високим ризиком розвитку кардіоваскулярних захворювань [6, 7].

Ще одним із важливих факторів серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2 типу є дисліпопротеїнемія. Порушення ліпідного спектра крові розвиваються вже на етапі, що передує ЦД 2 типу, і асоціюються з абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю та ін. У цей період розлади ліпідного обміну характеризуються типовою тріадою: підвищенням рівня ліпопротеїнів дуже низької

щільності (ЛПДНЩ), багатих тригліцеридами (ТГ); зниженням рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і переважанням в крові дрібних частинок ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), найбільш атерогенних, при нормальних кількісних значеннях ЛПНЩ [3].

Останніми роками на базі визначення маркерів запалення (С-реактивного білка (СРП), прозапальних цитокінів) з'явилися клінічні і експериментальні дані, які підтверджують, що одним з важливих патогенетичних механізмів атеросклерозу та ураження міокарда при ЦД є запальний процес [7]. Припускають, що провідну роль у розвитку негативних ефектів при судинному запаленні грає СРП, викликаючи не тільки ініціацію і прогресування, але й дестабілізацію атероми [5].

Одним із гормонів жирової тканини, якому сьогодні приділяють значну увагу, є лептин. Існують достовірні докази, що саме порушення його обміну є додатковим незалежним компонентом метаболічного синдрому, або, ймовірно, лежить в основі його виникнення, а також суттєво впливає на розвиток атеросклеротичного процесу [8]. З гіперлептинемією при ЦД 2 типу тісно пов'язаний і метаболічний синдром, який є симптомокомплексом поєднаних між собою патологічних процесів, згаданих вище. Основними ланками патогенезу метаболічного синдрому є генетична схильність, інсулінорезистентність, хронічне запалення, гіперлептинемія, збільшений вміст цитокінів [6].

Традиційна тактика лікування ЦД 2 типу передбачає поступовий перехід від дієтотерапії і зміни способу життя до медикаментозної терапії. Вона обов'язково включає застосування цукрознижувальних засобів (пероральні препарати чи інсулін), нормалізацію метаболічних порушень, в тому числі ліпідного обміну, своєчасне виявлення та лікування артеріальної гіпертензії, застосування антиагрегантних, антиангінальних та нейропротекторних препаратів [9]. Для запобігання ВРО-обумовленим пошкодженням при ЦД виправданим є використання лікарських препаратів, здатних послаблювати токсичну дію вільних радикалів

### *Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему*

кисню та продуктів ВРО. Тому в комплексну фармакотерапію ЦД нерідко включають антиоксиданти, які можуть бути корисними в полегшенні симптомів і ускладнень, що спостерігаються при ЦД.

До речовин з антиоксидантними властивостями належать і поліфеноли, зокрема кверцетин, які проявляють протизапальну активність при ЦД [10]. Встановлено, що кверцетин активно протидіє розладам, які спостерігаються при окисному стресі [11]. Доведено також, що кверцетину притаманна гіполіпідемічна, гіпоглікемічна [12], протизапальна [13, 14], гіполептинемічна [15], гіпотензивна [16], цитопротекторна [17] та детоксикуюча активність [17], здатність модулювати рівень оксиду азоту (NO) у пошкоджених тканинах і крові [19]. Кверцетин проявляє захисну властивість в умовах експериментального пошкодження міокарда, що забезпечується його мембраностабілізуючою і кардіопротекторною діями, а також здатністю підвищувати адаптацію до гіпоксії [20]. Крім того, кверцетин активує і збільшує вміст таких компонентів антиоксидантної системи, як супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ) і відновлений глутатіон (ВГ) [10, 15], причому за цими властивостями він перевершує б-токоферол [20]. Антиоксиданта дія цього флавоноїда пов'язана із здатністю захоплювати вільні радикали, що дозволяє використовувати його як перспективний фармакологічний засіб для боротьби з окисним стресом на клітинно-тканинному рівні [13]. Цей поліфенол може блокувати виробництво шкідливих медіаторів, що беруть участь у розвитку раннього пошкодження тканин при ЦД і його пізніх ускладнень [21].

Про ефективність застосування водорозчинної форми кверцетину – корвітину при гострому інфаркті міокарда повідомляється у працях Ілащука Т. О. [14] та Сапато А. Л. [22], при артеріальній гіпертензії – у працях Чекмана І. С. [19], про доцільність включення кверцетину в комплексну корекцію атеросклеротичних проявів – у працях Федорова С. В. [17]. Всі ці факти стали підґрунтям для подальшого дослідження ефективності застосування різних форм кверцетину при кардіоміопатії при ЦД.

Метою нашого дослідження було встановлення ефективності водорозчинної і ліпосомальної форм кверцетину при кардіоміопатії, яка розвинулась на тлі експериментального ЦД 2 типу з ожирінням.

У досліді використовувалися білі нелінійні статевозрілі щури-самці, яких було поділено на 4 групи: I – контроль (інтактні); II, III, IV групи – щури з ЦД 2 з ожирінням, який відтворювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину (STZ, "Sigma", 30 мг/кг) на тлі ожиріння експериментальних тварин. Останнє моделювали за допомогою висококалорійної дієти впродовж 4 тижнів [23]. Щурам III групи вводили

водорозчинний препарат кверцетину (корвітин, виробництва Борщагівського ХФЗ), а щурам IV групи – його ліпосомальну форму (ліпофлавіон, виробництва Харківського підприємства по виробництву імунобіологічних та лікарських препаратів ЗАТ "Біолік"). Препарати вводили внутрішньоочеревинно в дозі 10 мг/кг, починаючи через 10 тижнів після ін'єкції STZ, протягом 14 днів [24, 25] і закінчували за день до евтаназії, яку здійснювали під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг), згідно з етичними стандартами та діючими рекомендаціями, відповідно до закону України № 3447-1 від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Відтворення ЦД 2 типу підтверджували через 14 днів після введення STZ шляхом визначення концентрації глюкози з використанням стандартного набору ООО НПП «Филисит диагностика» (Україна). У комплекс обстеження було включено методики для оцінки біохімічних змін: визначення рівня загального холестерину (ЗХ) проводили з використанням стандартного набору фірми «PZ Cormay S. A.» (Польща), С – реактивного протеїну (СРП) – з використанням набору фірми ЗАО «Вектор – бест» (Росія). Для оцінки балансу у системі пероксидне окиснення ліпідів/антиоксидантний захист (ПОЛ/АОЗ) визначали у сироватці крові та в гомогенаті міокарда вміст продуктів, які реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБП) [26] та активність каталази (КФ 1.11.1.6) (Кат) [27]. Обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень ТДМУ в програмному пакеті Statsoft STATISTICA.

Як свідчать отримані нами результати, представлені у таблиці 1, у піддослідних тварин розвинулась досліджувана патологія – STZ-ЦД, зокрема рівень глюкози у крові зріс на 233 %. Одночасно відмічено збільшення вмісту загального холестерину – на 103 %, СРП – на 122 %, ТБК-АП крові – на 80 %, ТБК-АП серця – на 96 %, Кат крові – на 32 %, Кат серця – на 19 %. Причому, відповідно до даних літератури, зареєстровані патологічні зміни показників у сироватці крові та гомогенаті серця тісно корелюють з ризиком виникнення кардіоваскулярних ускладнень [6].

Судячи з даних, наведених у таблиці, як корвітин, так і ліпофлавіон ефективно протидіють виявленим порушенням при ЦД 2 типу. Так, рівень глюкози знижувався під впливом корвітину на 47 %, під впливом ліпофлавіону – на 60 %, причому в останньому випадку – на 25 % більшою мірою в порівнянні з корвітином. Хоча під впливом обох препаратів цей показник залишався вищим, ніж у контролі. Рівень СРП у групі тварин, які отримували корвітин, був меншим на 32 %, ліпофлавіон – на 50 %, порівняно з щурами із ЦД, які не отримували корекції. За впливом на цей показник позитивний

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему**

вплив ліпофлаону перевищував вплив корвітину на 26 %. Більше того, ліпофлаон сприяв нормалізації рівня СРП в крові експериментальних тварин з ЦД. Вміст ТБК-АП у сироватці крові знижувався під впливом корвітину на 33 %, під впливом ліпофлаону – на 36 %, у гомогенаті серця – відповідно на 42 % та на 52 %. Активність Кат у сироватці крові знижувалася під впливом корвітину на 18 %, під впливом ліпофлаону – на 20 %, активність Кат у гомогенаті – відповідно на 11 % та на 14 %.

Необхідно зазначити, що за впливом на рівень ТБК-АП та активність каталази у крові та тканині серця активність обох препаратів не відрізнялась, проте і корвітин і ліпофлаон сприяли нормалізації цих показників у міокарді тварин з ЦД. Вміст ЗХ знижувався під впливом корвітину на 40 %, під впливом ліпофлаону – на 50 %, в останньому випадку – на 16 % краще, в порівнянні з корвітином. Причому під впливом ліпосомальної форми кверцетину цей показник нормалізувався.

Таблиця 1. Деякі біохімічні показники крові та тканини серця при експериментальному цукровому діабеті 2 типу (M±m)

Показник	Група тварин			
	Контроль	STZ-ЦД	STZ-ЦД + корвітин	STZ-ЦД + ліпофлаон
Глюкоза, ммоль/л	4,90±0,37	16,34±1,11 p<0,001	8,65±0,64 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	6,47±0,35 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01
ЗХ, мкмоль/л	2,23±0,17	4,53±0,19 p<0,001	2,66±0,13 p* p <sub>1</sub> <0,001	2,27±0,19 p* p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> *
СРП, мг/мл	1,72±0,03	3,82±0,11 p<0,001	2,58±0,11 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	1,91±0,05 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
ТБП (кров), ммоль/л	0,91±0,02	1,64±0,02 p<0,001	1,09±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	1,04±0,03 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> *
ТБП (міокард), ммоль/кг	1,80±0,10	3,45±0,11 p<0,001	2,04±0,11 p* p <sub>1</sub> <0,001	1,69±0,20 p* p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> *
Каталаза (кров), кат/л	4,30±0,02	5,65±0,02 p<0,001	4,62±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	4,52±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01
Каталаза (міокард), кат/кг	8,41±0,30	10,02±0,21 p<0,001	8,91±0,14 p* p <sub>1</sub> <0,001	8,61±0,18 p* p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> *

Примітка. У таблиці достовірність (p) позначено відносно: p – контролю, p<sub>1</sub> – STZ-ЦД, p<sub>2</sub> – групи STZ-ЦД + корвітин; \* – достовірної різниці немає.

Таким чином, на підставі аналізу даних літератури та результатів власних досліджень можна стверджувати, що поглиблене вивчення властивостей препаратів кверцетину – ліпофлаону та корвітину, при кардіоміопатії, що розвивається при цукровому діабеті 2 типу, є перспективним завданням в плані подальшого обґрунтування можливостей їх використання як засобів кардіопротекторної дії при цій патології. При цьому слід зазначити, що препарати кверцетину не мають токсичності й кумулятивного ефекту, захищають тканини від руйнівної дії продуктів ВРО, стимулюють активність ферментативних систем організму [12, 20] та проявляють потужну антиоксидантну активність [10, 15, 20].

**Висновки.** 1. При експериментальному цукровому діабеті 2 типу з ожирінням відмічається зростання у сироватці крові рівнів глюкози, С-реактивного протеїну, вмісту загального холестерину, відбувається порушення прооксидантно/анти-

оксидантної рівноваги у крові та міокарді експериментальних тварин.

2. Водорозчинна форма кверцетину – корвітин, при ЦД 2 типу з ожирінням сприяє зниженню рівня гіперглікемії, вмісту загального холестерину, С-реактивного протеїну в сироватці крові, вмісту ТБК-активних продуктів, активності каталази у крові, нормалізації співвідношення прооксиданти/антиоксиданти у серці експериментальних тварин.

3. Ліпосомальна форма кверцетину – ліпофлаон сприяє зменшенню рівня гіперглікемії при ЦД 2 типу з ожирінням, викликає нормалізацію вмісту загального холестерину, С-реактивного протеїну в сироватці крові, прооксидантно/антиоксидантного балансу у міокарді та його відновлення у крові експериментальних тварин.

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з порівняльним аналізом двох форм кверцетину при ураженні міокарда при цукровому діабеті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Скробонська Н. А. Цукровий діабет 2 типу (інсулінонезалежний). Протокол ведення хворих / Н. А. Скробонська // *Здоров'я України*. – 2005. – № 118. – С. 60–61.
2. Старенькая И. Сегодня и завтра в лечении и профилактике сахарного диабета [Електронний ресурс] / И. Старенькая // *Здоров'я України*. – 2006. – № 14/1. – Режим доступу до газети: <http://health-ua.com/articles/1349.html>
3. Ефимов А. С. Сахарный диабет и сердце [Електронний ресурс] / А. С. Ефимов, Л. К. Соколова, Ю. Б. Рыбченко // *Мистецтво лікування*. – 2005. – №4 (20). – Режим доступу: <http://m-l.com.ua/?aid=495>
4. Opie L. H. Controversies in the cardiovascular management of type 2 diabetes / L. H. Opie, D. M. Yellon, B. J. Gersh // *Heart*. – 2011. – № 97. – Р. 6–14.
5. Долженко М. М. Ішемічна хвороба серця на тлі цукрового діабету 2 типу: своєрідність перебігу та обґрунтування терапії / М. М. Долженко, Н. А. Перепельченко, А. Я. Базилевич. – Київ, 2010. – 73 с.
6. Малижев В. О. Дисфункція жирової тканини як вирішальний чинник розвитку цукрового діабету 2 типу [Електронний ресурс] / В. О. Малижев // *Здоров'я України*. – 2007. – № 10/1. – Режим доступу до газети: <http://health-ua.com/articles/1873.html>
7. Koh K. K. Does reversal of oxidative stress and inflammation provide vascular protection? / K. K. Koh, P. C. Oh, M. J. Quon // *Cardiovascular Research*. – 2009. – № 81. – Р. 649–659.
8. Скибчик В. А. Оксид азоту у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукровий діабет 2-го типу / В. А. Скибчик // *Укр. мед. часопис*. – 2007. – № 4 (60). – VII/VIII. – С. 72–78.
9. Аналіз невдач лікування при цукровому діабеті 2-го типу / Т. І. Чабан, Р. М. Доніш, А. В. Доніш [та ін.] // *Укр. мед. часопис*. – 2007. – № 4 (60). – VII/VIII. – С. 79–83.
10. Jaiswal N. Protective effect of different layers of onion extracts (*Allium cepa* L.) on markers of oxidative stress in erythrocytes / N. Jaiswal, S. I. Rizvi // *Cell Membranes and Free Radical Research*. – 2011. – Vol. 3, № 2. – Р. 171–177.
11. Bhooshan Pandey K. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease / K. Bhooshan Pandey, S. I. Rizvi // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2009. – Vol. 2, № 5. – Р. 270–278.
12. Flavonoids and Heart Health: Proceedings of the ILSI North America Flavonoids Workshop / J. W. Erdman, D. Balentine, L. Arab [et al.] // *The Journal of Nutrition*. – Washington, 2005. – Р. 718–737.
13. Белік Г. В. Експериментальне обґрунтування використання ліпосомальної форми кверцетину при серцево-судинних захворюваннях: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / Г. В. Белік. – Харків, 2006. – 25 с.
14. Ілащук Т. О. Корвітин у лікуванні пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, ускладненим гострою лівошлуночною недостатністю / Т. О. Ілащук // *Буковинський медичний вісник*. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 48–50.
15. Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice / S. M. Jeong, M. J. Kang, H. N. Choi [et al.] // *Nutrition Research and Practice (Nutr Res Pract)*. – 2012. – 6(3). – Р. 201–207.
16. Quercetin-Supplemented Diets Lower Blood Pressure and Attenuate Cardiac Hypertrophy in Rats With Aortic Constriction / T. Jalili, J. Carlstrom, S. Kim [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 47, № 4. – Р. 531–541.
17. Федоров С. В. Комплексна корекція перебігу атеросклерозу із включенням кверцетину та препарату ехінацеї: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / С. В. Федоров. – Івано-Франківськ, 2001. – 22 с.
18. Висоцький І. Ю. Вплив кверцетину, флавінату і ліпіну на вміст нікотинамідних коферментів у печінці щурів за умов гострої динамічної інтоксикації леткими компонентами епоксидної смоли ЕД-20 / І. Ю. Висоцький, Л. О. Прімова, Р. А. Храмова // *Вісник СумДУ. Серія «Медицина»*. – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 5–12.
19. Роль перекисного окислення ліпідів у патогенезі артеріальної гіпертензії / І. С. Чекман, Н. О. Дацюк, О. М. Лук'янова [та ін.] // *Ліки України*. – 2008. – № 6 (122). – С. 76–81.
20. Quercetin Decreases Oxidative Stress, NF-κB Activation, and iNOS Overexpression in Liver of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats / A. S. Dias, M. Porawski, M. Alonso [et al.] // *The Journal of Nutrition*. – 2005. – Р. 2299–2304.
21. Билык О. В. Биофлавоноид кверцетин и перспективы его использования в медицине / Билык О. В., Рыбальченко В. К., Романюк Б. П. // *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 4–9.
22. Сапатий А. Л. Ефективність клінічного застосування корвітину в терапії хворих на гострий інфаркт міокарда на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.28 «Клінічна фармакологія» / А. Л. Сапатий. – Київ, 2009. – 24 с.
23. Визир В. А. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке сердечно-сосудистого риска / В. А. Визир, А. Е. Березин // *Врачу – практику*. – № 2 (76). – III – IV. – 2010. – С. 76–83.
24. Активність 2',5'-олігоаденілат-синтетази при експериментальній моделі геморагічного інсульту та за умов застосування різних форм кверцетину / Є. О. Торгалюк, Я. Б. Раєцька, Л. І. Остапченко [та ін.] // *Фізика живого*. – 2008. – Т. 16, № 2. – С. 134–136.
25. Зупанець І. А. Дослідження гострої токсичності та середноефективних доз кверцетину при парентеральному введенні в умовах розвитку ниркової недостатності у щурів / І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, Д. С. Харченко // *Фармакол. та лікар. токсикол.* – 2009. – № 1 (8). – С. 28–32.
26. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов вместе с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // *Лаб. дело*. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
27. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // *Лаб. дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

*Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему*

## **INFLUENCE OF CORVITIN-CONTAINING COMPOUNDS ON MYOCARDIUM STATUS IN DIABETES MELLITES TYPE 2**

**(Literature review and the results of own research)**

**©K. A. Posokhova, I. P. Stechyshyn, V. V. Pidhirnyy**

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»*

SUMMARY. The modern literature data and the results of the own researches of action of quercetin-containing compounds on the status of myocardium, parameters of lipid and carbohydrate metabolism in diabetes mellitus type 2 are presented in the article. The effectiveness of water-soluble and liposomal forms of quercetin was compared. The obtained results are the basis for the study of cardio protective properties of drugs in the clinic for this condition.

KEY WORDS: diabetes mellitus type 2, myocardium, quercetin, antioxidants corvitin, lipoflavon.

Отримано 21.08.2014