

В. С. Клеванова, С. Д. Тржецинський, Г. О. Жернова

Антидіабетичні властивості чорноголовника родовикового (*Poterium sanguisorba L.*) за умов дексаметазонового діабету в щурів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: інсулінорезистентність, чорноголовник родовиковий, дексаметазоновий діабет

Цукровий діабет (ЦД) є найпоширенішим хронічним ендокринним захворюванням. За даними експертів Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, до 2030 року кількість хворих на ЦД на земній кулі буде близько 438 млн чоловік і 90 % з ЦД 2 типу [1].

Головну роль у патогенезі цукрового діабету 2 типу відіграє поєднання дисфункції β -клітин підшлункової залози та резистентності до інсуліну, тобто зниження чутливості тканин до інсуліну. На момент виникнення цукрового діабету 2 типу в більшості пацієнтів присутні обидва фактори [3].

Ураховуючи темпи поширення цього неінфекційного захворювання, актуальним і пріоритетним є пошук ефективних і безпечних лікарських засобів для його лікування.

Сьогодні як гіпоглікемічні агенти все частіше застосовують засоби рослинного походження завдяки прогнозованій ефективності, меншій кількості побічних ефектів у клінічній практиці та відносно низькій вартості [4]. Більше ніж 1000 видів рослин використовують у народній медицині для лікування діабету, що на пряму пов'язано з їхнім хімічним складом. Рослини, багаті фенольними сполуками, флавоноїдами, терпеноїдами, кумаринами, мають здатність знижувати рівень глюкози крові.

Серед представників родини *Rosaceae* привертає увагу рід *Poterium*, чимало видів якого в багатьох країнах світу традиційно використовуються для лікування діабету. Так наприклад, *Sanguisorba minor Scop. (Poterium sanguisorba L.)*

містить тритерпенові сполуки, які виявляють гіпоглікемічну дію, водний екстракт *Poterium spinosum L.* знижує рівень глюкози крові в кролів, *Poterium ancistroides Guir. ex. Nym.* у наземній частині містить торментилову кислоту, яка впливає на секрецію інсуліну [5].

Серед перерахованих представників в Україні широко розповсюджений вид *P. Sanguisorba L. (Sanguisorba minor Scop.)* – чорноголовник родовиковий [6].

Мета дослідження – експериментально дослідити антидіабетичні властивості відвару підземних органів чорноголовника родовикового за умов дексаметазонового діабету.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 200–220 г, яких утримували в стандартних умовах віварію з доступом до води ad libitum.

Дослідження проводили згідно з морально-етичними нормами відповідно до правил ICH/GCP, Хельсінкської декларації (1964 р.), і законодавства України.

Модельовання інсулінорезистентності проводили за допомогою надмірних доз глюкокортикоїдів [7].

Відомо, що надмірні дози глюкокортикоїдів можуть призводити до порушень секреторної функції панкреатичних бета-клітин та розвитку інсулінорезистентності. В експериментальних тварин відмічається погіршення толерантності до вуглеводів та зниження чутливості периферичних тканин до дії інсуліну. Дексаметазоновий діабет дозволяє відтворити головні патогенетичні механізми (порушення секреції та дії інсуліну), що спостерігаються у хворих на цукровий діабет 2 типу [8].

Протягом 15 діб в один і той самий час тваринам щодня внутрішньом'язово вводили розчин дексаметазону (KRKA, Словенія) у дозі 0,1 мг/кг для індукції інсуліннезалежного діабету.

Окрім групи тварин, що отримувала відвар підземних органів чорноголовника родовикового, була сформована група діабетичних тварин, яким вводили за аналогічною схемою плацебо (діабетичний контроль), група інтактних тварин (інтактний контроль) та референс-група.

Відвар чорноголовника родовикового (ВЧР) готували відповідно до стандартної фармакопейної методики та вводили тваринам перорально в дозі 10 мл/кг. Група діабетичного контролю отримувала еквівалентну кількість води дистильованої як плацебо.

Як референс-препарат був використаний гліклазид (Servier, Франція), свіжоприготовлену суспензію якого вводили перорально в дозі 50 мг/кг. Оскільки в гризунів на відміну від людини та м'ясоїдних тварин (собаки, кішки) всмоктування препаратів сульфонілсечовини гальмується через незначну кількість лугів у кишечнику, гліклазид, як похідне сульфонілсечовини, вводили з додаванням лугу, який утворює з вищезазначеними похідними добре розчинні солі, що сприяє їхньому швидкому всмоктуванню [7].

Пероральне введення тваринам ВЧР, суспензії гліклазиду та води дистильованої проводили одночасно з ін'єкціями дексаметазону протягом 15 діб.

Характеристику глюкозного гомеостазу проводили за допомогою короткого інсулінового тесту, орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ) [7]. Також оцінювали вплив відвару підземних органів чорноголовника родовикового та референс-препарату на розвиток адреналінової гіперглікемії [9].

Короткий інсуліновий тест дозволяє оцінити чутливість як печінки, так і периферичних тканин до дії інсуліну, враховуючи гальмування продукції глюкози в печінці та підвищення утилізації глюкози м'язами внаслідок ефекту гормону. Чутливість до інсуліну (Ново Нордск, Данія) визначають, розраховуючи відсоток зниження базаль-

ної глікемії через 30 хв після внутрішньочеревинного введення гормону тваринам натщесерце (1 Од/кг маси тіла).

Оральний тест толерантності до глюкози – глюкозу (3 г/кг маси тіла) вводять за допомогою зонду перорально. Проби крові для аналізу глюкози відбирають до та через 15, 30, 60 та 120 хв після навантаження.

Глікемічну реакцію при проведенні тесту толерантності до вуглеводів оцінювали за площею під глікемічними кривими (ммоль/л·хв), яку обчислювали за допомогою комп'ютерної програми «Mathlab».

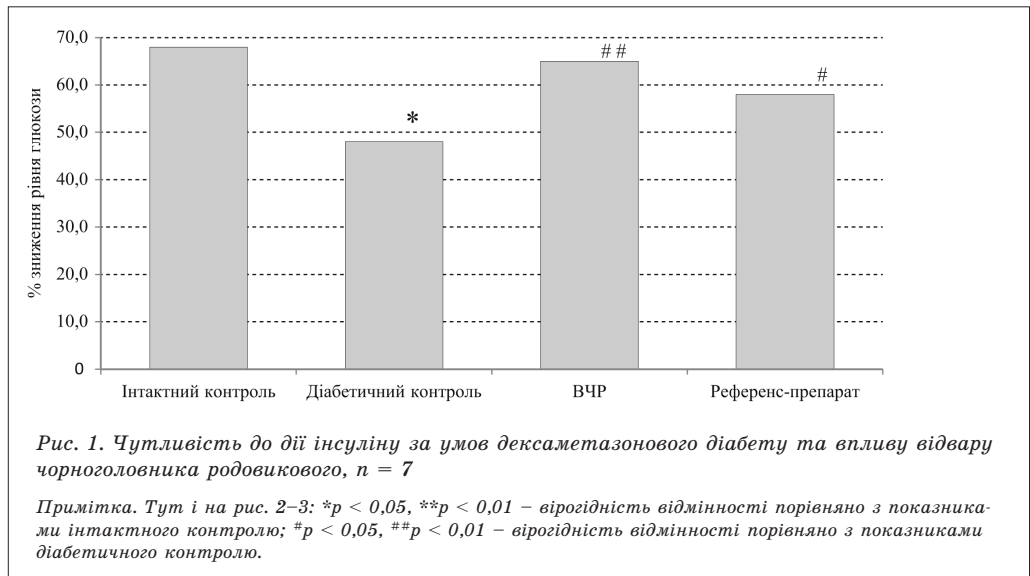
Вплив досліджуваних об'єктів на адреналінову гіперглікемію проводили за допомогою 0,18 % розчину адреналіну гідрохлориду, який вводили тваринам внутрішньом'язово в дозі 0,5 мг/кг. Рівень глюкози крові реєстрували до та через 30 і 90 хв після введення адреналіну [9].

Уміст глюкози в крові визначали за допомогою глюкометра One Touch Select (Johnson and Johnson, США).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета програми «Statistica® for Windows 7,0». Статистичну значимість відмінностей вибірок встановлювали шляхом перевірки «нульової гіпотези» з використанням критерію Стьюдента. Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез вважали рівним 0,05 та 0,01.

Результати та їх обговорення. У результаті дослідження виявлено, що в тварин інтактного контролю рівень глюкози через 30 хв після введення інсуліну знижувався в середньому на 60,2 %, у той час, як у тварин діабетичного контролю цей показник склав 37,5 %, що підтверджує розвиток інсулінорезистентності. У тварин, що отримували ВЧР та референс-препарат, процентний показник зниження глюкози при проведенні інсулінової проби вірогідно не відрізнявся від інтактної групи (рис. 1). Це може свідчити про гальмування розвитку інсулінорезистентності в вищезазначених групах тварин.

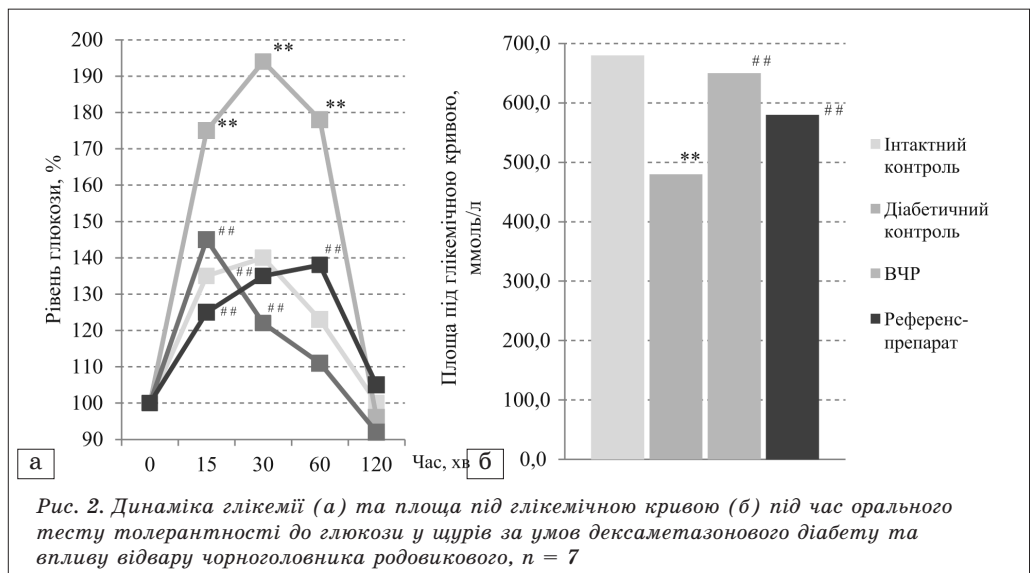
При проведенні ОТТГ встановлено, що площа під глікемічною кривою в тварин діабетичного контролю майже

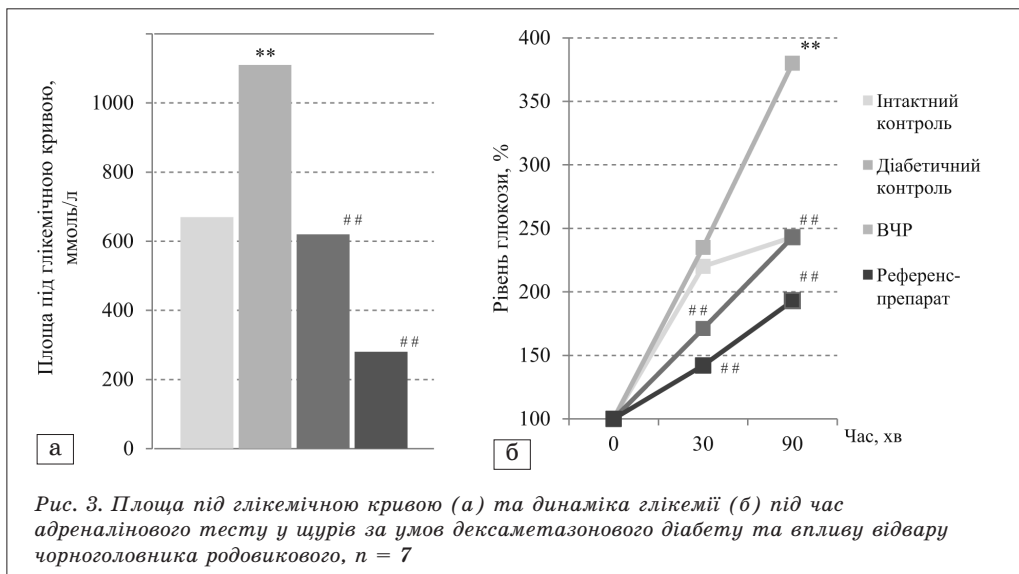


в 2 рази перевищувала відповідну площу в групі щурів інтактного контролю (рис. 2). У свою чергу, площа під глікемічною кривою в групах тварин, які отримували ВЧР та референс-препарат, достовірно не відрізнялася від показника в групі щурів інтактного контролю, що свідчить про нормалізацію толерантності до глюкози в цих групах експериментальних тварин.

У групі інтактного контролю через 90 хв після введення розчину адреналіну гідрохлориду рівень глюкози підвищився на 143,8 % (рис. 3). Після введення розчину адреналіну гідрохлориду групі діабетичного контролю було

zareєстровано різке підвищення рівня глюкози в крові на 278,7 %, що свідчить про значне збільшення чутливості до стимулюючої дії адреналіну на процесі глюконеогенезу за умов індукованої інсулінорезистентності. У групі, що одержувала ВЧР, відбулося підвищення рівня глюкози на 142,6 %, що на 136,1 % менше показника в контрольній групі та достеменно відрізняється від останнього. У групі, що отримувала референс-препарат, реакція на адреналін була найменшою: рівень глюкози через 90 хв зріс тільки на 97,6 %, що свідчить про гальмування чутливості до дії адреналіну під впливом препарату (рис. 3).





Висновки

1. Проведено експериментальне дослідження антидіабетичних властивостей відвару підземних органів чорноголовника родовикового за умов дексаметазонового діабету у щурів.

2. Показано, що відвар підземних органів чорноголовника родовикового за умов курсового введення має здатність зменшувати рівень глюкози в крові щурів, знижувати формування

інсулінорезистентності та глюкозотолерантності на тлі стероїдного діабету. За антидіабетичною активністю відвар підземних органів чорноголовника родовикового не поступається референс-препарату – гліклазиду.

3. Підземні органи чорноголовника родовикового є перспективними для подальшого вивчення щодо можливості створення лікарського засобу з антидіабетичними властивостями.

1. Полозова Л. Г. Терапия сахарного диабета 2-го типа: эффективность, доказанная временем / Л. Г. Полозова // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – № 4 (52). – С. 57–62.
2. Кочергина И. И. Пути коррекции инсулинорезистентности и метаболического синдрома при СД 2 типа. Роль Сиофора / И. И. Кочергина, К. А. Уланова // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 28. – С. 160–171.
3. Демидова Т. Ю. Коррекция инсулинорезистентности обеспечивает многофакторную стратегию управления сахарного диабета 2 типа / Т. Ю. Демидова, Е. Н. Ерохина // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 11. – С. 897–907.
4. Herbal Medicines for Diabetes Mellitus: A Review / M. Upendra Rao [et al.] // International Journal of ChemTech Research. – 2010. – № 2 (3). – P. 1883–1892.
5. Clifford Bailey. Traditional medicines for modern times: antidiabetic plants / Clifford Bailey, Caroline Day // Diabetescare. – 1989. – V. 12, № 3. – P. 553–564.
6. Определитель высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева, М. И. Котов, Ю. Н. Прокудин [и др.]. – К. : Наук. думка, 1987. – 548 с.
7. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств / А. В. Стефанов. – К. : Авиценна, 2002. – 568 с.
8. Селятицкая В. Г. Динамика формирования инсулинорезистентности у экспериментальных животных при длительном введении глюкокортикоидных гормонов / В. Г. Селятицкая, О. И. Кузьмина, С. В. Одинцов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2002. – Т. 133, № 4. – С. 394–396.
9. Экспериментальное изучение противодиабетической активности 4-аминобензоилгидразида янтарной кислоты / В. П. Коветов, Н. В. Колотова, И. П. Булатов [et al.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 5. – С. 66–69.

В. С. Клеванова, С. Д. Тржецинський, Г. О. Жернова

Антидіабетичні властивості чорноголовника родовикового (*Poterium sanguisorba L.*) за умов дексаметазонового діабету в щурів

Мета дослідження – вивчити антидіабетичні властивості відвару підземних органів чорноголовника родовикового (*Poterium sanguisorba L.*) за умов дексаметазонового діабету.

Моделювання інсулінорезистентності проводили за допомогою надмірних доз глюкокортикоїдів (дексаметазон, 0,1 мг/кг). Відвар чорноголовника родовикового (ВЧР) готували відповідно до

стандартної фармакопейної методики та вводили перорально в дозі 10 мл/кг. Як референс-препарат був використаний гліклазид, свіжоприготовлену суспензію якого вводили перорально в дозі 50 мг/кг. Характеристику глюкозного гомеостазу проводили за допомогою короткого інсулінового тесту, орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ). Також оцінювали вплив відвару підземних органів чорноголовника родовикового та референс-препарату на розвиток адреналінової гіперглікемії.

Зниження рівня глюкози, через 30 хв після введення інсуліну, у групі, що отримувала ВЧР, відбулося на 54,2 %, у той час як у групі діабетичного контролю зниження склало 37,5 %. У результаті проведення ОТТГ було виявлено, що площа під глікемічною кривою групи ВЧР достовірно не відрізнялася від показника інтактної групи. Введення розчину адреналіну гідрохлориду не викликало такого різкого та значного підняття рівня глюкози в групі, що одержувала ВЧР (на 142,6 %), на відміну від групи діабетичного контролю (на 278,7 %).

Отримані результати свідчать про те, що відвар підземних органів чорноголовника родовикового має здатність знижувати формування інсулінорезистентності та глюкозотолерантності на тлі стероїдного діабету.

Ключові слова: інсулінорезистентність, чорноголовник родовиковий, дексаметазоновий діабет

В. С. Клеванова, С. Д. Тржецинський, Г. А. Жернова
Противодиабетические свойства черноголовника кровохлебкового
(*Poterium sanguisorba* L.) в условиях дексаметазонового диабета у крыс

Цель исследования – изучение противодиабетических свойств отвара подземных органов черноголовника кровохлебкового (*Poterium sanguisorba* L.) в условиях дексаметазонового диабета.

Моделирование инсулинорезистентности проводили с помощью чрезмерных доз глюкокортикоидов (дексаметазон, 0,1 мг/кг). Отвар черноголовника кровохлебкового (ОЧК) готовили согласно стандартной фармакопейной методики и вводили перорально в дозе 10 мл/кг. Как референс-препарат был использован гликлазид, свежеприготовленную суспензию которого вводили перорально в дозе 50 мг/кг. Характеристику глюкозного гомеостазу проводили с помощью короткого инсулинового теста, орального теста толерантности к глюкозе (ОТТГ). Также оценивали влияние отвара подземных органов черноголовника кровохлебкового и референс-препарата на развитие адреналиновой гипергликемии.

Снижение уровня глюкозы через 30 мин после введения инсулина в группе, получавшей ОЧК, произошло на 54,2 %, в то время как в группе диабетического контроля снижение составило 37,5 %. В результате проведения ОТТГ было обнаружено, что площадь под гликемической кривой группы ОЧК достоверно не отличалась от таковой площади интактной группы. Введение раствора адреналина гидрохлорида не вызывало такого резкого и значительного повышения уровня глюкозы в группе, получавшей ОЧК (на 142,6 %), в отличие от группы диабетического контроля (на 278,7 %).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что отвар подземных органов черноголовника кровохлебкового обладает способностью снижать формирования инсулинорезистентности и глюкозотолерантности на фоне стероидного диабета.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, черноголовник кровохлебковый, дексаметазоновий діабет

V. S. Klevanova, S. D. Trzhetsynskyy, G. O. Gernova
Antidiabetic properties of blood burnet (*Poterium sanguisorba* L.)
under dexamethasone diabetes

The aim of the research was to investigate experimentally antidiabetic properties of Blood burnet's underground organs decoction in rats with dexamethasone diabetes.

Simulation of diabetes was performed using excessive doses of glucocorticoids (dexamethasone, 0,1 mg/kg). Blood burnet's decoction (BBD) was prepared in accordance with a standard pharmacopeia method and administered orally at the dose of 10 ml/kg. Gliclazide freshly suspension was used as a reference drug and it was administered orally by 50 mg/kg. Characteristic of glucose homeostasis was carried out using a short insulin test, oral glucose tolerance test (OGTT). The effect BBD and reference drug on adrenaline hyperglycemia was investigated also.

BBD administration led to decrease in glucose level in response to insulin by 54,2 % against only 37,5 % in the group of diabetic control. OGTT demonstrated that the area under the glycemic curve of BBD didn't significantly differ from that area of the intact group.

Introduction of epinephrine hydrochloride solution did not cause such a sharp and significant elevation of glucose in the group receiving BBD (to 142,6 %) in contrast to the diabetic control group (to 278,7 %).

The results suggest that the Blood burnet's decoction has the ability to reduce the formation of insulin resistance and glucose tolerance against the backdrop of steroid diabetes.

Key words: insulin resistance, Blood burnet, dexamethasone diabetes

Надійшла: 16.12.2014 р.

Контактна особа: Клеванова В. С., старший лаборант, кафедра фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, буд. 26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя, 69035. Тел.: + 38 0 95 830 95 67. Електронна пошта: kushugum@mail.ru