

І. П. Стечишин, А. І. Дуб

Антиоксидантна та гіпоглікемічна активність біофлавоноїдів за цукрового діабету II типу

Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України»

Ключові слова: цукровий діабет, оксидативний стрес, антиоксидантна дія, гіпоглікемічна активність, біофлавоноїди, шовковиця біла, чорниця звичайна, квасоля звичайна

За сучасними уявленнями цукровий діабет (ЦД) – це група метаболічних захворювань, що характеризуються хронічною гіперглікемією, яка зумовлена дефектом секреції інсуліну або його дії, чи їхнім поєднанням, та супроводжується порушенням усіх видів обміну речовин, ураженнями кровоносних судин, нервів, різних органів, особливо серця, нирок і очей [1]. Вважають, що в розвитку даної патології провідне значення мають спадкова схильність, ожиріння, атеросклеротичні зміни судин підшлункової залози, нервові стреси, нераціональне харчування (надмірне споживання солодкої, жирної, гострої їжі), малорухомий спосіб життя, що призводить до ураження серцево-судинної системи, нирок та печінки [2].

Відповідно до даних ВООЗ, сьогодні в світі приблизно 425 млн осіб живуть з ЦД (212 млн з них недиагностовано), а за прогнозами до 2045 року кількість осіб з ЦД збільшиться до 629 млн [3]. Частка людей з ЦД II типу зростає в більшості країн. Загальні показники смертності перевищують відповідні показники від інфекційних захворювань, включаючи СНІД [4].

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

Мета дослідження – здійснити огляд літератури щодо фармакологічної ефективності біофлавоноїдів за ЦД II типу та обґрунтувати створення на їхній

основі препарату гіпоглікемічної та антиоксидантної дії.

Матеріали та методи. Під час дослідження застосовували методи системного аналізу електронних та літературних джерел інформації наукового характеру.

Результати та їх обговорення. Однією з теорій розвитку ускладнень за ЦД розглядається оксидативний стрес (ОС), внаслідок чого порушуються регенеративно-проліферативні процеси в ендотеліальних клітинах і формується проатерогенний стан [5]. Більше того, ОС, який індукований гіперглікемією, запускає механізми пошкодження β -клітин внаслідок накопичення молекул проінсуліну (які до того ж мають проатерогенний потенціал) та інсуліну в ендоплазматичному ретикулумі, а також загибелі інсулін-продукуючих клітин шляхом апоптозу [6], що сприяє прогресуванню ЦД [7, 8].

За гіперглікемії відбувається підвищене включення глюкози в гексозамінний шлях, у результаті чого збільшується транскрипція генів прозапальних цитокінів (ІЛ-9, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8) та фактора некрозу пухлини (ФНП- α), що також робить свій внесок у формування судинного запалення та проатерогенного стану [9]. Одним з цитокінів, який відіграє роль у розвитку ЦД II типу та його ускладнень, є ІЛ-6 [10].

Ще одним механізмом формування судинних ускладнень на фоні гіперглікемії є активація поліолового шляху окиснення глюкози під впливом підвищеної активності ферменту альдозоредуктази, що призводить до виснаження нікотинамідаденіндинуклеотид фосфату (NADPH). За цих умов відбувається зменшення утворення одного з головних компонентів ендотелію – NO, посилене утворення вільних радикалів і послаблення антиоксидантного захисту [11].

Відповідно до сучасних уявлень, заснованих на системному підході до організації фізіологічних процесів, антиоксидантний захист представляє собою складний, авторегульований, багатокомпонентний метаболічний ланцюг, компоненти якого функціонують, доповнюючи один одного [12]. Ряд авторів виділяють триступеневий рівень організації системи антиоксидантної протекції: антиоксидний, антирадикальний, антиперекисний. У разі вираженої та довготривалої активації процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) настає виснаження ендогенних біоантиоксидантів; додаткове надходження їх уповільнене внаслідок порушення проникності клітинних мембран [12]. Доведено, що за ЦД ендогенні запаси антиоксидантів виснажуються, що вважається однією з важливих причин виникнення діабетичних ускладнень [13].

Медикаментозна терапія ЦД II типу представлена пероральними цукрознижувальними засобами, що: підсилюють секрецію інсуліну (стимулюють синтез і/або вивільнення інсуліну β -клітинами чи підвищують чутливість β -клітин до фізіологічних стимулів – препарати сульфонілсечовини, несульфонілсечовинні секретарогоги (глініди)); зменшують інсулінорезистентність (підвищують чутливість до інсуліну) – пригнічують підвищене продукування глюкози печінкою та підсилюють утилізацію глюкози периферичними тканинами (бігуаніди, тiazолідиндіони (глітазони)); пригнічують всмоктування вуглеводів у кишечнику – харчові рослинні волокна та смоли; інгібітори α -глюкозидази [14].

Останніми роками суттєво підвищилися вимоги до критеріїв компенсації ЦД II типу, а активну цукрознижувальну терапію рекомендують починати на ранніх стадіях захворювання в усіх хворих, у яких глікемія перевищує норму. Більшість уживаних сьогодні препаратів, за винятком інсуліну, здатні знижувати рівень HbA1c усього на 1 %. Цього часто недостатньо для пацієнтів, які давно хворі на ЦД і в яких рівень HbA1c значно перевищує норму [13, 15, 16].

Сьогодні фітотерапія стає важливою складовою частиною лікування хворих на ЦД. Вона може використовуватись за певних типів і стадій захворювання як монотерапія в комбінації з дієтотерапією, а також як допоміжна терапія, зважаючи на важливість запобігання ускладненням ЦД, у комбінації з цукрознижувальними засобами й інсуліном [17].

Різноманітні лікарські препарати, основу яких становлять флавоноїди, протягом багатьох років з успіхом застосовують у різних галузях клінічної медицини. Завдяки своїм властивостям регулювати процеси вільнорадикального окиснення в клітинах, ці сполуки вже первинно можуть вважатися засобами патогенетичної терапії порушень, які спостерігаються за ЦД [18]. Флавоноїди попереджують офтальмологічні ускладнення ЦД, такі як діабетична ретинопатія, крововиливи в склоподібне тіло, тромбоз центральної вени сітківки та ін. Властивість флавоноїдів поліпшувати функцію печінки та нормалізувати рівень холестерину активно використовують для лікування дисліпідемій, атеросклерозу та метаболічного синдрому. Флавоноїди не проявляють кумулятивної або токсичної дії й у дуже високих дозах не викликають будь-яких негативних явищ [14, 19].

Яскравим прикладом цього є дослідження, проведене індійськими вченими, які показали позитивний вплив екстракту їстівних плодів хурми *Diospyros peregrine*, що містять флавоноїди, на стан антиоксидантної системи за експериментального ЦД II типу. Крім того, їхнє дослідження доводить, що антиоксиданти впливають також на інші ланки патогенезу даного патологічного процесу, зокрема, знижують рівень глюкози в крові, мають гіполіпідемічні властивості [13].

До того ж відомо, що окремі представники антиоксидантів мають широкий спектр фармакологічної активності та можуть проявляти антигіпоксантну й ангіопротекторну дію, здатні покращувати реологічні властивості крові. Останні розробки в галузі фармакотерапії діабетичних ускладнень дозволили виявити в антиоксидантів й

інші корисні ефекти, а саме властивість зменшувати в умовах порушеного вуглеводного обміну активність процесів неферментативного глікозилування [20]. Існують дані про їхню полівалентну фармакологічну активність: антиоксидантні, протизапальні, дезінтоксикаційні властивості, антигіпоксичну, імунокоригуючу дію, здатність до поліпшення ендотеліальної функції тощо [21–23].

Численні дослідження показали, що застосування антиоксидантів обмежує частоту серцево-судинних хвороб, у тому числі атеросклерозу [24]. Поліфеноли є потужними інгібіторами окиснення ЛПНЩ, підвищення утворення яких вважається одним з ключових механізмів у розвитку атеросклерозу, та стимуляторами синтезу ЛПВЩ. Вони також виявляють гіпоглікемічну дію [25]. Знизити рівень цукру в крові вони можуть за допомогою різних механізмів, у тому числі гальмуванням всмоктування глюкози в кишечнику або збільшенням її поглинання периферичними тканинами [25]. Очевидно, що терапія антиоксидантами може бути корисною допоміжною терапією до традиційного лікування цукрознижувачими препаратами.

Серед поліфенолів пильну увагу дослідників привертає кверцетин, який є флавоноїдом, що поширений у харчових продуктах [26–28]. Дослідження показали, що кверцетину притаманна гіполіпідемічна [18, 29], протизапальна активність [18], здатність підвищувати рівень ЛПВЩ [18, 30, 31], гіпоглікемічна [18], гіпотензивна [32], цитопротекторна [18, 33], протинфекційна/протівірусна [34, 35], імуномодуюча [36, 37] та детоксикуюча дії [38], здатність модулювати рівень NO у пошкоджених тканинах і крові [18, 39] та боротись з онкозахворюваннями [40, 41].

Застосування кверцетину протягом восьми тижнів у самців щурів з інсулінорезистентністю, індукованою високожировою дієтою, сприяє зниженню абдомінального ожиріння, поліпшенню толерантності до вуглеводів і чутливості до інсуліну; знижує рівень неетерифікованих жирних кислот і тригліцеридів у сироватці крові,

печінці та серцевому м'язі; сприяє пригніченню ОС та нормалізації продукції оксиду азоту. Виявлені фармакологічні властивості дозволили дослідникам стверджувати про доцільність його застосування для профілактики серцево-судинної патології та ЦД II типу в осіб з групи ризику [42]. Препарати, що містять кверцетин та кверцетин з фосфатидилхоліном (Корвітин та Ліпофлавіон), виявляли високу ефективність за ураження міокарда та порушення метаболічних процесів на тлі експериментального ЦД, викликаного введенням стрептозотину в дозі 50 мг/кг (ЦД I типу) та в дозі 30 мг/кг на фоні ожиріння (ЦД II типу). Ці препарати здатні ефективно пригнічувати вільнорадикальне окиснення, нормалізувати антиоксидантний статус, вміст про- і протизапальних цитокінів, С-реактивного протеїну, у разі ЦД II типу – лептину, зменшувати розлади вуглеводного та ліпідного обміну, усувати дисбаланс у функціональному стані серця (за даними кардіоінтервалографії), підвищувати тривалість плавання, зменшувати гістологічні ознаки ураження серця. Крім того, наявність фосфатидилхоліну в ліпосомальному препараті кверцетину, який має також мембранопротекторні, протизапальні та антиоксидантні властивості, сприяла кращій фармакологічній дії [18].

Препарати лікарських рослин, що характеризуються антиоксидантними властивостями (у тому числі з вмістом чорниці) як частина фармакотерапії ЦД, є перспективним джерелом для пошуку та створення нових ефективних препаратів. Встановлено, що вміст основних груп БАР у 50% та 70% спиртових екстрактах найбільший, тому така екстракція є оптимальною для одержання лікарських засобів на основі фенольних сполук листя чорниці звичайної [43]. Результати проведених досліджень підтверджують наявність у листках чорниці звичайної широкого спектра біологічно активних речовин. Гіпоглікемічна активність зумовлена наявністю в складі сировини простих фенолів (арбутин); поліфенолів, а саме хлорогенової

кислоти, що інгібує глюкозо-6-фосфатазу, яка каталізує кінцевий етап глікогенолізу та глюконеогенезу; флавоноїдів, які поліпшують мікроциркуляцію тканин за рахунок мембраностабілізуючої та антиоксидантної дії й покращують метаболізм інсулінозалежних процесів. Також, за даними фітохімічних досліджень, чорниця містить глікозиди міртілін та неоміртилін (так званий «рослинний інсулін») [17]. Встановлено також сприятливий вплив листя чорниці на процеси окисного фосфорилування в мітохондріях печінки. На фармацевтичному ринку України пагони чорниці звичайної включено до протидіабетичного збору «Арфазетин», який має практичне використання, а також «Марфазетину». Зареєстровано «Чорниця екстракт» (ЗАТ «Київський вітамінний завод») та «Чорниця пагони» (ЗАТ «Ліктрави», м. Житомир), а також біологічно активні добавки з плодами чорниці: «Чорниця форте», «Лютетін комплекс», «Візінонорм», Біфідо-Лакто Форма», «Окотон», «Varixinal», «Strix», «Глазки» [17].

У листі шовковиці білої виявлені дубильні речовини (3,2–3,7 %), флавоноїди (до 1 %), кумарини, органічні кислоти, смоли, ефірна олія (0,03–0,04), стерини (Р-ситостерин, капестерин). Із суми флавоноїдів виділені рутин, гіперозид та кверцетин, з кумаринів – остхол. У плодах міститься до 12 % цукрів (іноді до 23 %), представлених в основному моносахаридами, близько 1,5 % азотистих речовин, 0,1 % фосфорної кислоти, флавоноїди, каротин, пектин, органічні кислоти (яблучна, лимонна), трохи вітаміну С і дубильних речовин. Дослідження, проведені на лабораторних тваринах, показали протизапальну, противиразкову, гепатопротекторну, гіпоглікемічну, гіполіпідемічну, імуномодулюючу, антидопамінергічну, нейропротекторну активність екстрактів листя шовковиці білої [44–46].

Доведено, що флавоноїдний комплекс з kwasoli має антигіперглікемічні

властивості [47], вірогідно зменшує інтолерантність до глюкози, поліпшує чутливість до інсуліну та суттєво збільшує вміст глікогену, проявляє гіполіпідемічні, антиатерогенні, антигіпертензивні та антиоксидантні ефекти, нормалізує реологічні властивості крові в разі експериментального ЦД II типу. Капсули «Гліфасолін» і таблетки «Гліфасонорм» на основі флавоноїдного комплексу з kwasoli є перспективними для терапії ЦД II типу на тлі ожиріння та зниження ризику розвитку мікро- і макроангіопатій [14]. Стулки kwasoli містять бетаїн, амінокислоти, холін, геміцелюлозу, макро- та мікроелементи [17]. На ринку України відомі такі препарати, які містять стулки kwasoli: «Арфазетин», «Гліфазин», «Кwasoli стулки плодів», «Імунін-Нортон» (Індія/Канада), «Карбо-Слім» (БАД, Канада) [17].

Висновки

Сьогодні фітотерапія може використовуватися за певних типів і стадій ЦД як монотерапія в комбінації з дієтотерапією, а також як допоміжна терапія, зважаючи на важливість запобігання ускладненням ЦД – у комбінації з цукрознижуючими засобами та інсуліном.

Рослинні лікарські препарати на основі флавоноїдів завдяки своїм властивостям регулювати процеси вільнорадикального окиснення в клітинах можуть вважатися засобами патогенетичної терапії порушень, які спостерігаються за ЦД.

Флавоноїди не проявляють кумулятивну або токсичну дію, у дуже високих дозах не викликають будь-яких негативних явищ, на відміну від синтетичних препаратів.

Препарати лікарських рослин, у тому числі з вмістом чорниці, шовковиці та kwasoli, які характеризуються не лише гіпоглікемічною, але й антиоксидантною дією, є перспективними для створення нових ефективних засобів фармакотерапії ЦД.

1. Криворучко О. В. Визначення ефективної дози та дослідження гіпоглікемічної активності екстракту листя кизилу / О. В. Криворучко, В. А. Рибак, В. М. Ковальов // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – № 1. – С. 39–42. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ubfj_2013_1_10

2. Дослідження гіпоглікемічних властивостей сухого екстракту чорниці звичайної / Х. І. Курило, І. М. Кліщ, А. С. Вольська, О. З. Барчук // Медична та клінічна хімія. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 38–42. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medkh_2016_18_2_9
3. IDF diabetes atlas – 8th edition (2017) [Електронний ресурс] // IDF Diabetes Atlas. – Режим доступу: <http://www.diabetesatlas.org>
4. Миськів В. А. Особливості морфофункціональних змін підшлункової залози на ранніх етапах перебігу експериментального цукрового діабету у щурів в період виражених старечих змін / В. А. Миськів // Галицький лікарський вісник. – 2010. – Т. 17, № 4. – С. 44–47.
5. 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. – P. 649–659.
6. Wajchenberg B. L. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment / B. L. Wajchenberg // Endocrinol. Rev. – 2007. – V. 28. – P. 187–218.
7. Бухтіярова І. П. Фармакологічне обґрунтування використання препарату «рексод» при цукровому діабеті: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / І. П. Бухтіярова. – Харків, 2008. – 27 с.
8. Журавльова Л. В. Клініко-лабораторні та інструментальні ознаки діабетичної кардіоміопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу / Л. В. Журавльова, Н. В. Сокольнікова // Експериментальна і клінічна медицина. – 2012. – № 2 (55). – С. 97–103.
9. Глікозилювання білків при цукровому діабеті: феномен утворення та патогенетичні наслідки (огляд літератури) / Т. М. Бойчук, О. К. Толстанов, М. І. Грицюк, А. І. Гоженко // Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. – 2013. – № 3. – С. 52–59.
10. Сергієнко В. О. Патогенез діабетичної кардіоміопатії (огляд літератури та власних досліджень) / В. О. Сергієнко, О. О. Сергієнко, А. С. Єфімов // Журнал АМН України. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 225–244.
11. Сахарный диабет: метаболические эффекты и окислительный стресс / И. Б. Заводник, И. К. Дремза, Е. А. Лапшина, В. Т. Чашевик // Биологические мембраны. – 2011. – Т. 28, № 2. – С. 83–94.
12. Глебов А. Н. Роль кислородсвязывающих свойств крови в развитии окислительного стресса, индуцированного липополисахаридом / А. Н. Глебов, Е. В. Шульга, В. В. Зинчук; под ред. Зинчука В. В. – Гродно, 2011. – 216 с.
13. Effective Control of Type 2 Diabetes through Antioxidant Defense by Edible Fruits of Diospyros peregrina / S. Dewanjee, A. Maiti, R. Sahu [et al.] // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2009. – V. 2011. – 7 p.
14. Рибак В. А. Вивчення гіпоглікемічної активності таблеток «Гліфасонорм» і капсул «Гліфасолін» на моделі стрептозоцинового діабету в щурів / В. А. Рибак, Л. М. Малаштан // Медична та клінічна хімія. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 23–28. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medkh_2015_17_3_6
15. Kim Y. J. Anti-Inflammatory Effect of Quercetin on RAW 264.7 Mouse Macrophages Induced with Polyinosinic–Polycytidylic Acid [Електронний ресурс] / Y. J. Kim, W. Park // Molecules. – 2016. – № 21 (4). – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27049378>
16. Спрямований пошук гіпоглікемічних засобів серед N-арилкарбамідів та N-арилсульфамідів [2-(3-R-1H-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]амінів / С. В. Холодняк, К. П. Шабельник, С. І. Коваленко [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – № 2. – С. 9–16.
17. Огляд лікарських рослин, які виявляють гіпоглікемічну активність / Л. В. Вронська, Н. З. Тимофтевич, М. А. Єжнед, О. З. Барчук // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 2. – С. 142–148.
18. Стечишин І. П. Фармакологічна корекція кверцетиновмісними препаратами ураження міокарда при експериментальному цукровому діабеті: дис. канд. біол. наук : 14.03.05 / Стечишин Ірина Павлівна. – Одеса, 2017. – 180 с.
19. Quercetin Protects against Diabetes-Induced Exaggerated Vasoconstriction in Rats: Effect on Low Grade Inflammation [Електронний ресурс] / Mona F. Mahmoud, Noura A. Hassan, Hany M. El Basossy [et al] // PLoS One. – 2013. – V. 8 (5). – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3661670/>
20. Корсак Ю. В. Діастолічна функція серця у хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з ішемічною хворобою серця на фоні метаболічної терапії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Ю. В. Корсак. – Київ, 2008. – 23 с.
21. Amiot M. J. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review [Електронний ресурс] / M. J. Amiot, C. Riva, A. Vinet // Obes Rev. – 2016. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27079631>
22. Sunarwidhi A. L. Hypoglycemic Effect of Combination of Azadirachta indica A. Juss. and Gynura procumbens (Lour.) Merr. Ethanolic Extracts Standardized by Rutin and Quercetin in Alloxan-induced Hyperglycemic Rats / A. L. Sunarwidhi, S. Sudarsono, A. E. Nugroho // Adv Pharm Bull. – 2014. – № 4 (Suppl 2). – P. 613–618.
23. Quercetin, Inflammation and Immunity [Електронний ресурс] / Y. Li, J. Yao, C. Han [et.al] // Nutrients. – 2016. – № 8 (3). – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26999194>.

24. 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. – V. 3, № 2. – P. 171–177.
25. Pandey K. B. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease / K. B. Pandey, S. I. Rizvi // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2009. – V. 2, № 5. – P. 270–278.
26. D'Andrea G. Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? / D'Andrea G // Fitoterapia. – 2015. – № 106. – P. 256–271.
27. Kawabata K. Quercetin and related polyphenols: new insights and implications for their bioactivity and bioavailability / K. Kawabata, R. Mukai, A. Ishisaka // Food Funct. – 2015. – № 6 (5). – P. 1399–1417.
28. Rizvi S. I. Antioxidant effect of quercetin on type 2 diabetic erythrocytes / S. I. Rizvi, N. Mishra // Journal of Food Biochemistry. – 2009. – V. 33, № 3. – P. 404–415.
29. Експериментальне вивчення антиоксидантної та гіполіпідемічної дії рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну – 1 / К. Г. Щокіна, С. Ю. Штриголь, Ю. В. Столетов, О. М. Іщенко // Вісник фармації. – 2010. – № 3 (63). – С. 79–82.
30. 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. – 2012. – № 6 (3). – P. 201–207.
31. The Combination of Resveratrol and Quercetin Attenuates Metabolic Syndrome in Rats by Modifying the Serum Fatty Acid Composition and by Upregulating SIRT 1 and SIRT 2 Expression in White Adipose Tissue [Електронний ресурс] / A. E. Peredo–Escárcega, V. Guarner–Lans, I. Pérez–Torres [et. al] // Evid. Based Complement. Alternat. Med. – 2015. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26609312>.
32. Kreft M. Buckwheat phenolic metabolites in health and disease / M. Kreft // Nutr Res Rev. – 2016. – P. 1–10.
33. Черноіван Н. Г. Вплив корвітину на шлунковий кровотік та утилізацію кисню шлунком / Н. Г. Черноіван, Т. А. Бухтіарова, А. С. Шаламай // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 3 (22). – С. 64–66.
34. Ibrahim M. A. Antioxidant therapy against trypanosome infections: a review update [Електронний ресурс] / M. A. Ibrahim, M. B. Isah, A. A. Salman // Curr Top Med Chem. – 2016. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27072713>
35. Quercetin as an Antiviral Agent Inhibits Influenza A Virus (IAV) Entry [Електронний ресурс] / W. Wu, R. Li, X. Li [et.al] // Viruses. – 2015. – № 8 (1). – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712783>
36. Активність 2',5'-олігоаденілат-синтетази при експериментальній моделі геморагічного інсульту та за умов застосування різних форм кверцетину / Є. О. Торгалло, Я. Б. Раєцька, Л. І. Остапченко [та ін.] // Фізика живого. – 2008. – Т. 16, № 2. – С. 134–136.
37. Золотайкіна В. І. Лейкотрієн С4, імунозапальні маркери та оксидативний стрес при гострій серцевій недостатності: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.11 «Кардіологія» / Золотайкіна Вікторія Ігорівна. – Харків, 2011. – 20 с.
38. Василик В. М. Пломорфологія гострого пошкодження легень при каловому перитоніті та її зміни під впливом корвітину (експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.02 «Патологічна анатомія» / В. М. Василик. – Дніпропетровськ, 2008. – 21 с.
39. Нечіпай Ж. А. Ендотеліальна дисфункція та функціонально-морфологічні зміни шлунка у хворих на цукровий діабет, способи диференційованої корекції: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Ж. А. Нечіпай. – Київ, 2010. – 23 с.
40. Heat shock protein inhibitor, quercetin, as a novel adjuvant agent to improve radiofrequency ablation-induced tumor destruction and its molecular mechanism / W. Yang, M. Cui, J. Lee [et al.] // Chin J Cancer Res. – 2016. – № 28 (1). – P. 19–28.
41. Quercetin-loaded poly (lactic-co-glycolic acid) –d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate nanoparticles for the targeted treatment of liver cancer / X. Guan, M. Gao, H. Xu [et al.] // Drug Deliv. – 2016. – № 11. – P. 1–37.
42. Боріков О. Ю. Вплив кверцетину на розвиток синдрому інсулінорезистентності у самців щурів за умов високожирової дієти / О. Ю. Боріков, Н. І. Горбенко // Проблеми ендокринної патології. – 2009. – № 4. – С. 64–70.
43. Количев І. О. Вибір оптимального екстрагенту для створення нового лікарського засобу з листя чорниці звичайної / І. О. Количев, Т. О. Краснікова, О. М. Кошовий // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23 (4). – С. 287–291. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2014_23\(4\)_49](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2014_23(4)_49)
44. Дуб А. І. Дослідження впливу екстрагенту на гіпоглікемічну дію екстракту листя шовковиці білої / А. І. Дуб, Л. В. Вронська, І. М. Кліщ // Матеріали VI Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (10–11 листопада 2016 року). – Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2016 – С. 330–331.

45. Динаміка нагромадження біологічно активних речовин у листі шовковиці *Morus alba* L. в онтогенезі / О. Ю. Коновалова, Т. В. Джан, Т. К. Шураєва [та ін.] // Фітотерапія. – 2012. – № 3. – С. 54–57. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Fch_2012_3_14
46. Study of biologically active substances of white mulberry leaves and their extracts / L. Vronska, A. Demyd, A. Dub [et al.] // Book of Abstracts of 5-th International conference and workshop «Plant – the source of research material» (21–24 June 2017). – Lublin : Polihymnia, 2017. – p. 167
47. Dub A. Comparative study of hypoglycemic activity of common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) shells dry extracts / A. Dub, L. Vronska, I. Klishch // Book of Abstracts of 5th International conference and workshop «Plant – the source of research material» (21–24 June 2017). – Lublin : Polihymnia, 2017. – p. 68.

І. П. Стечишин, А. І. Дуб

Антиоксидантна та гіпоглікемічна активність біофлавоноїдів за цукрового діабету II типу

Мета дослідження – здійснити огляд літератури щодо фармакологічної ефективності біофлавоноїдів за цукрового діабету (ЦД) II типу та обґрунтувати створення на їхній основі препарату гіпоглікемічної та антиоксидантної дії.

Під час дослідження застосовували методи системного аналізу електронних та літературних джерел інформації наукового характеру.

Однією з причин розвитку ускладнень за ЦД вважають оксидативний стрес (ОС), внаслідок чого порушуються регенеративно-проліферативні процеси в ендотеліальних клітинах і формується проатерогенний стан. Більше того, ОС, індукований гіперглікемією, запускає механізми пошкодження β-клітин внаслідок накопичення молекул проінсуліну (які, до того ж, мають проатерогенний потенціал) та інсуліну в ендоплазматичному ретикулумі, а також загибелі інсулін-продукуючих клітин шляхом апоптозу, що сприяє прогресуванню ЦД.

Сьогодні фітотерапія є важливою складовою частиною лікування хворих на ЦД. Вона може використовуватись за певних типів і стадій захворювання як монотерапія в комбінації з дієтотерапією, а також як допоміжна терапія, зважаючи на важливість запобігання ускладненням ЦД, – у комбінації з цукрознижувачами засобами та інсуліном.

Очевидно, що терапія антиоксидантами може бути корисною допоміжною терапією до традиційного лікування цукрознижувачими препаратами.

Рослинні лікарські препарати на основі флавоноїдів завдяки своїм властивостям регулювати процеси вільнорадикального окиснення в клітинах можуть вважатись засобами патогенетичної терапії порушень, які спостерігаються за ЦД. Флавоноїди не проявляють кумулятивну або токсичну дію, та в дуже високих дозах не викликають будь-яких негативних явищ, на відміну від синтетичних препаратів.

Препарати лікарських рослин, у тому числі з вмістом чорниці, шовковиці та квасолі, які характеризуються не лише гіпоглікемічною, але й антиоксидантною дією, є перспективними для створення нових ефективних засобів фармакотерапії ЦД.

Ключові слова: цукровий діабет, оксидативний стрес, антиоксидантна дія, гіпоглікемічна активність, біофлавоноїди, шовковиця біла, чорниця звичайна, квасоля звичайна

И. П. Стечишин, А. И. Дуб

Антиоксидантная и гипогликемическая активность биофлавоноидов при сахарном диабете II типа

Цель исследования – осуществить обзор литературы по фармакологической эффективности биофлавоноидов при сахарном диабете (СД) II типа и обосновать создание на их основе препарата гипогликемического и антиоксидантного действия.

В исследовании применяли методы системного анализа электронных и литературных источников информации научного характера.

В настоящее время одной из причин развития осложнений при сахарном диабете считают оксидативный стресс (ОС), в результате чего нарушаются регенеративно-пролиферативные процессы в эндотелиальных клетках и формируется проатерогенное состояние. Более того, ОС, индуцированный гипергликемией, запускает механизмы повреждения β-клеток вследствие накопления молекул проинсулина (которые, к тому же, имеют проатерогенный потенциал) и инсулина в эндоплазматическом ретикулуме, а также гибели инсулин-продуцирующих клеток путем апоптоза, способствует прогрессированию СД.

На сегодняшний день фитотерапия становится важной составной частью лечения больных СД. Она может использоваться при определенных типах и стадиях заболевания в качестве монотерапии в сочетании с диетой, а также в качестве вспомогательной терапии, учитывая важность предотвращения осложнений СД – в комбинации с сахароснижающими средствами и инсулином.

Очевидно, что терапия антиоксидантами может быть полезной вспомогательной терапией к традиционному лечению сахароснижающими препаратами.

Растительные лекарственные препараты на основе флавоноидов благодаря своим свойствам регулировать процессы свободнорадикального окисления в клетках могут считаться средствами патогенетической терапии нарушений, которые наблюдаются при СД. Флавоноиды не проявляют кумулятивное или токсическое действие и в очень высоких дозах не вызывают каких-либо негативных явлений, в отличие от синтетических препаратов.

Препараты лекарственных растений, в том числе с содержанием черники, шелковицы и фасоли, которые обладают не только гипогликемическим, но и антиоксидантным действием, являются перспективными для создания новых эффективных средств фармакотерапии СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, оксидативный стресс, антиоксидантное действие, гипогликемическая активность, биофлавоноиды, шелковица белая, черника обыкновенная, фасоль обыкновенная

I. P. Stechyshyn, A. I. Dub

Antioxidant and hypoglycemic activity of bioflavonoids in type II diabetes mellitus

The aim of the study – is to conduct a review of literature to discover pharmacological effectiveness of bioflavonoids in case of type II diabetes and prove the creation of remedy with hypoglycemic and antioxidant activity based on them.

During the study, we are used methods of systematic analysis of electronic and literary sources of information of a scientific nature.

Nowadays, one of the reasons of progress of complications in case of type II diabetes is consider oxidative stress, result of which are disturbing regenerative-proliferative processes in the endothelial cells and the form of proatherogenic state. Moreover, the oxidative stress, induced by hyperglycemia, triggers the mechanisms of β -cell damage due to the accumulation of proinsulin molecules (which, moreover, have a proatherogenic potential) and insulin in the endoplasmic reticulum, and also the death of insulin-producing cells by apoptosis, which contributes to the progression of sugar diabetes.

Today phytotherapy has become an important part of the treatment of patients with diabetes mellitus. It can be used for certain types and stages of the disease as monotherapy in combination with diet therapy, and also as auxiliary therapy, given the importance of preventing complications in diabetes mellitus – in combination with hypoglycaemic agents and insulin.

Naturally, that antioxidant therapy may be beneficial adjuvant therapy to traditional treatment with sugar-lowering medications.

Herbal preparations based on flavonoids, due to their properties – regulate the processes of free radical oxidation in cells, can be considered as means of pathogenetic therapy of disorders, that are observed in diabetes mellitus. Flavonoids do not show cumulative or toxic effects and do not cause in very high doses any negative events in contrast to synthetic drugs.

Preparations of medicinal plants, including those containing: blueberries, mulberry and beans, that possess not only hypoglycemic, but also antioxidant effects, are a promising sources for the creation of new effective agents for pharmacotherapy of diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, oxidative stress, antioxidant effect, hypoglycemic activity, bioflavonoids, white mulberry, blueberry, common bean

Надійшла: 12 листопада 2017 р.

Контактна особа: Стечишин Ірина Павлівна, кандидат біологічних наук, асистент, кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», буд. 1, майдан Волі, Тернопіль, 46001.
Тел.: + 38 096 754 56 22.