

ФАРМАКОЛОГІЯ

УДК 615.322.015:582.661.41:616.153.455-008.64:616.379-008.64-092.9

А. О. КІНІЧЕНКО, аспірант, В. С. КЛЕВАНОВА, канд. фарм. наук,
С. Д. ТРЖЕЦИНСЬКИЙ, д-р біол. наук, М. М. МАЛЕЦЬКИЙ, канд. фарм. наук
Запорізький державний медичний університет

ГІПОГЛІКЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ ТРАВИ ПОРТУЛАКУ ГОРОДНЬОГО (*PORTULACA OLERACEA* L.) В УМОВАХ ДЕКСАМЕТАЗОНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ЩУРІВ

Ключові слова: портулак городній, інсулінорезистентність, дексаметазоновий цукровий діабет

A. O. KINICHENKO, V. S. KLEVANOVA, S. D. TRZHETSYNSKIY,
N. N. MALETSKIY

Zaporizhzhia State Medical University

HYPOGLYCEMIC PROPERTIES OF PORTULACA OLERACEA HERB IN THE EXPERIMENTAL CONDITIONS OF DEXAMETHASONE DIABETES MELLITUS IN RATS

Key words: *Portulaca oleracea*, insulin resistance, dexamethasone diabetes mellitus

За даними Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation, IDF) чисельність захворюваності на цукровий діабет (ЦД) становить 415 млн. осіб віком від 20 до 70 років. Передбачається, що до 2040 р. кількість хворих на ЦД збільшиться до 642 млн. осіб. Експерти Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (World Health Organization, WHO) прогнозують, що в 2030 р. ЦД стане 7-ою провідною причиною смерті в усьому світі [1].

Як повідомляє Центр медичної статистики МОЗ України, станом на 1 січня 2016 р. загальна кількість хворих на ЦД становила 1 млн. 223 тис. 607 осіб, з яких майже 8,5 тис. хворих – це діти. На жаль, кількість хворих на ЦД кожного року збільшується на 5–7% [2].

Зважаючи на епідемічний характер поширюваності ЦД, актуальним є пошук та створення нових лікарських засобів для ефективної терапії цієї патології. Фітотерапія є однією зі складових у комплексному лікуванні ЦД 2-го типу, яка поєднує широкий спектр фармакологічної дії, меншу кількість побічних ефектів та токсичних реакцій на організм людини порівняно з синтетичними препаратами.

Гіпоглікемічний ефект рослин може бути зумовлений наявністю полісахаридів, флавоноїдів, вітамінів, кумаринів, макро- й мікроелементів, органічних кислот, три-терпенів, алкалоїдів, фітогормонів [3, 4].

Перспективним джерелом для пошуку нових лікарських рослин можуть бути рослини роду Портулак (*Portulaca* L.), а саме портулак городній (*Portulaca oleracea* L.), який здавна використовують у народній медицині як гіпоглікемічний засіб [5].

Метою роботи було дослідження гіпоглікемічної активності настою трави портулаку городнього.

Матеріали та методи досліджень

Дослідження виконували на білих статевозрілих 3-місячних щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г, які було розділено на 4 групи по 7 тварин у кожній. Щурів утримували в стандартних умовах віварію з доступом до води *ad libitum*.

Дослідження робили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи

про охорону хребетних тварин, яких використовують в експериментах та в інших наукових цілях, від 18 березня 1986 року, Директиви Європейського парламенту та Ради Європейського Союзу 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 року про захист тварин, яких використовують для наукових цілей, наказу МОЗ України від 14 грудня 2009 року № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 року № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Дексаметазоновий діабет дає змогу відтворити головні патогенетичні механізми (порушення секреції та дії інсуліну), які спостерігають у хворих на цукровий діабет 2 типу [6]. Моделювання інсулінорезистентності здійснювали за допомогою надмірних доз глюкокортикоїдів.

Упродовж 15 діб, в один і той самий час, тваринам щодня внутрішньом'язово вводили розчин дексаметазону (KRKA, Словенія) у дозі 0,125 мг/кг з метою індукції інсуліннезалежного дексаметазонового діабету.

Окрім групи тварин, що отримувала настій надземних органів портулаку городнього, була сформована група діабетичного контролю, яким вводили за аналогічною схемою плацебо, група інтактного контролю та референс-група.

Настій портулаку городнього (НПГ) готували згідно зі СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 та вводили перорально в дозі 10 мл/кг [8].

Група діабетичного контролю отримувала еквівалентну кількість води дистильованої як плацебо.

Як референтний препарат використано таблетки гліклазиду (Servier, Франція), свіжоприготовлену суспензію яких вводили перорально в дозі 50 мг/кг.

Характеристику глюкозного гомеостазу здійснювали за допомогою короткого інсулінового тесту – орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ) [6]. Окрім того, оцінювали вплив НПГ та референтного препарату гліклазиду на розвиток адреналінової гіперглікемії [7].

Глікемічну реакцію під час проведення тесту толерантності до вуглеводів оцінювали за площею під глікемічними кривими (ммоль/л·хв), яку обчислювали за допомогою комп'ютерної програми «Mathlab» [6].

Вплив досліджуваних об'єктів на адреналінову гіперглікемію виконували за допомогою 0,18%-го розчину адреналіну гідрохлориду (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»», Україна), який вводили тваринам внутрішньом'язово в дозі 0,5 мг/кг. Зміну рівня глюкози крові реєстрували до та через 30 і 90 хв [7]. Вміст глюкози в крові визначали за допомогою глюкометра One Touch Select (Johnson and Johnson, США).

Статистичне оброблення одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері в програмі Excel-7.0 (Microsoft Corp., США) та «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., ліцензія № AXXR712D833214FAN5). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Колмогорова–Смирнова.

У разі нормального розподілу достовірність відмінностей оцінювали за допомогою двовибіркового t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок. У разі розподілу, відмінного від нормального, достовірність відмінностей оцінювали за непараметричним U-критерієм Манна–Уїтні. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$ та $p < 0,01$.

Результати дослідження та обговорення

У результаті дослідження виявлено, що у групі інтактного контролю рівень глюкози через 30 хв після введення інсуліну (АКТРАПІД®, А/Т Ново Нордіск, Данія) у дозі 1 ОД/кг знижувався у середньому на $3,4 \pm 0,12$ ммоль/л (у відсотковому відношенні – 60,2%), водночас у групі діабетичного контролю цей показник становив $2,0 \pm 0,10$ ммоль/л (37,5%), що підтверджує розвиток інсулінорезистентності. У групах тварин, що отримували НПГ та референтний препарат, процентний показник зниження глюкози під час проведення інсулінової проби становив 53,9% та 47,3% (рівень глюкози знижувався на $3,0 \pm 0,12$ ммоль/л і на $2,7 \pm 0,16$ ммоль/л відповідно), що статистично не відрізнялося від показника групи інтактного контролю. Це може достовірно свідчити про гальмування розвитку інсулінорезистентності у вищезазначених групах тварин та про рівнозначну дію НПГ порівняно з гліклазидом (рис. 1).

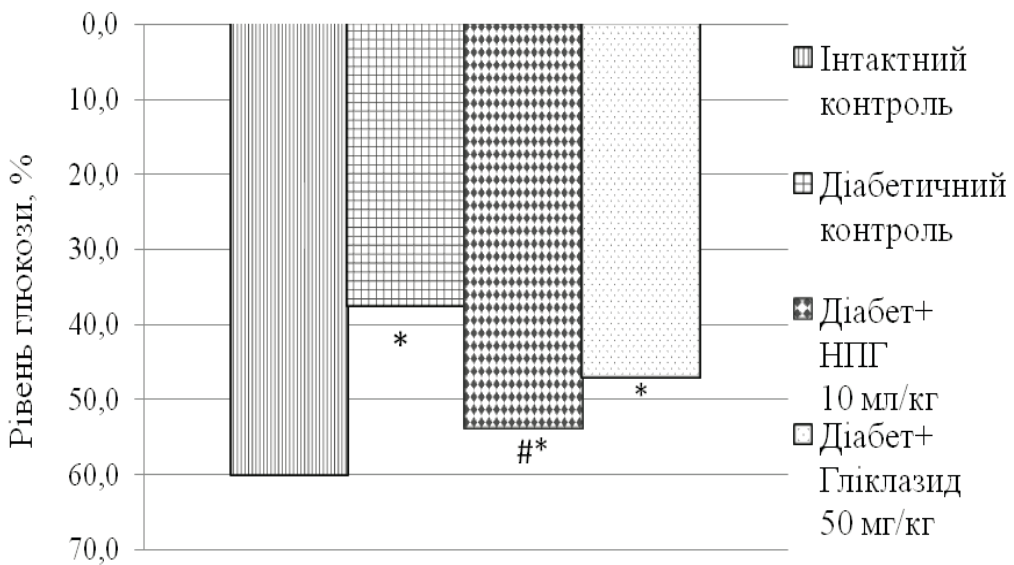


Рис. 1. Вплив НПГ на чутливість до інсуліну у щурів із дексаметазоновим діабетом, ($M \pm m$), $n = 7$:

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – вірогідність відмінності порівняно з показниками інтактного контролю; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ – вірогідність відмінності порівняно з показниками діабетичного контролю; n – кількість тварин у групі

У результаті проведення ОТТГ розраховано, що площа під глікемічною кривою (ППГК) у групі діабетичного контролю майже у 2 рази перевищувала відповідну площу в групі інтактного контролю (668,9 ммоль/л·хв та 372,7 ммоль/л·хв відповідно). Тоді як ППГК у групах тварин, які отримували НПГ (314,9 ммоль/л·хв) та референтний препарат гліклазид (376,0 ммоль/л·хв) достовірно не відрізнялися від відповідної площі в групі інтактного контролю (372,7 ммоль/л·хв), що свідчить про зменшення толерантності до глюкози в цих групах експериментальних тварин.

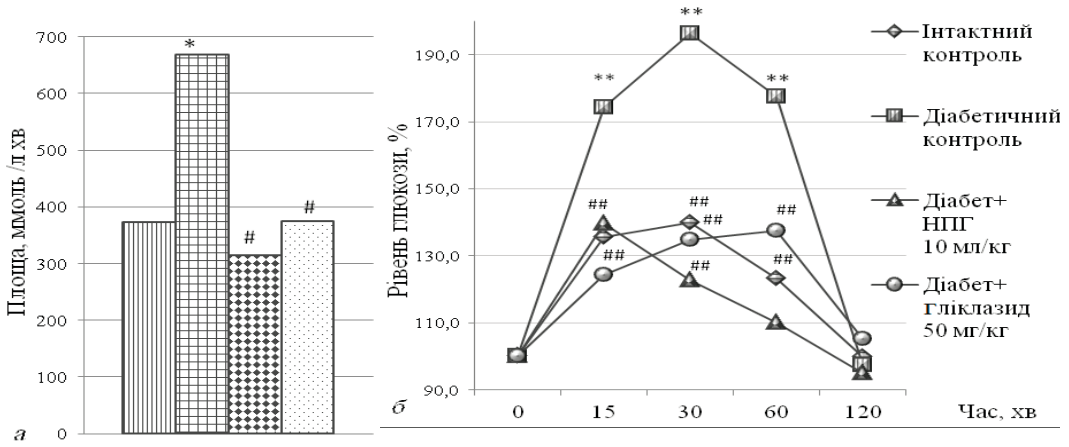


Рис. 2. Вплив НПГ на площу під глікемічною кривою (а) та динаміку глікемії (б) під час ОТГГ в умовах індукованої інсулінорезистентності,

$M \pm m, n = 7$:

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – вірогідність відмінності порівняно з показниками інтактного контролю; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ – вірогідність відмінності порівняно з показниками діабетичного контролю; n – кількість тварин у групі

У групі інтактного контролю через 90 хв після введення розчину адреналіну гідрохлориду рівень глюкози підвищився у 2,5 раза (рис. 3). Після введення розчину адреналіну гідрохлориду у групі діабетичного контролю було зареєстровано різке підвищення рівня глюкози в крові у 3,74 раза, що свідчить про значне збільшення чутливості до стимулювальної дії адреналіну на процеси глікогеногенезу в умовах індукованої інсулінорезистентності. У групі, що одержувала НПГ, відбулось підняття рівня глюкози у 3,15 раза, що достовірно відрізняється від показника контрольної групи. У групі, що отримувала референтний препарат, реакція на адреналін була найменш вираженою, так як рівень глюкози через 90 хв збільшився у 1,97 раза, що свідчить про гальмування чутливості до дії адреналіну на процеси глікогеногенезу під впливом препарату (рис. 3).

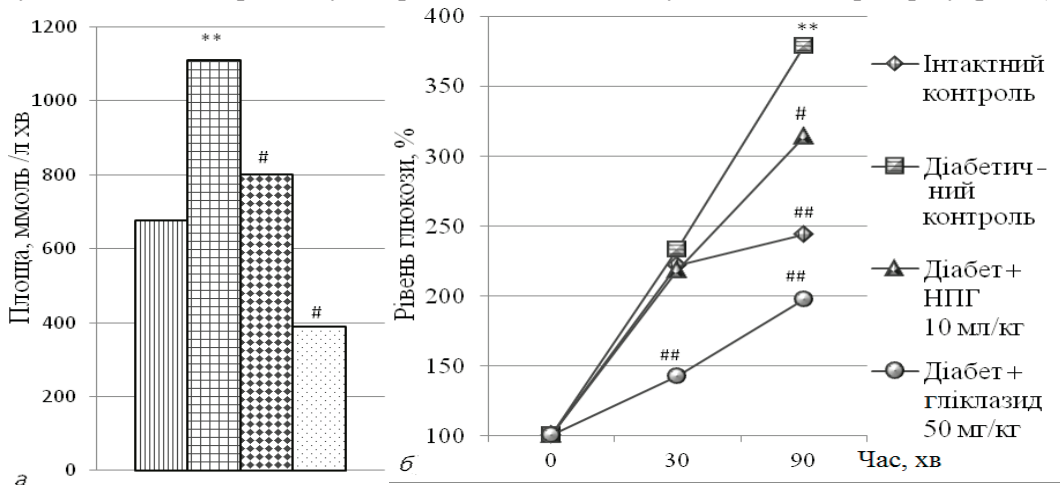


Рис. 3. Вплив НПГ на площу під глікемічною кривою (а) та динаміку глікемії (б) під час адреналінової гіперглікемії в умовах індукованої інсулінорезистентності,

$M \pm m, n = 7$:

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – вірогідність відмінності порівняно з показниками інтактного контролю; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ – вірогідність відмінності порівняно з показниками діабетичного контролю; n – кількість тварин у групі

Обчислені ППГК під час тесту з розчином адреналіну достовірно відрізнялися у групі інтактного контролю та групі діабетичного контролю (675,0 ммоль/л·хв та 1 109,9 ммоль/л·хв відповідно), що в котрий раз підтверджує сформовані глибокі відхилення в обміні вуглеводів під впливом двотижневого введення розчину дексаметазону. Застосування НПП і гліклазиду сприяло поліпшенню реакції організму на катехоламіни, оскільки розрахована ППГК у цих групах становила відповідно 799,4 ммоль/л·хв та 387,1 ммоль/л·хв, що достовірно відрізняються від показника діабетичного контролю ($p < 0,01$).

Висновки

1. Під час виконання орального тесту толерантності до глюкози розрахована площа під глікемічною кривою в групах тварин, які отримували настій трави портулаку городнього (314,9 ммоль/л·хв) та референтний препарат гліклазид (376,0 ммоль/л·хв), достовірно не відрізнялася від відповідної площі в групі інтактного контролю (372,7 ммоль/л·хв).

2. У тварин, які отримували настій трави портулаку городнього, через 90 хв після введення адреналіну рівень глюкози підвищився у 3,15 раза, а в референс-групі – в 1,97 раза, що достовірно відрізняється від показників групи діабетичного контролю. Визначено, що досліджуваний настій трави портулаку городнього характеризується антидіабетичною активністю.

3. Одержані результати свідчать, що настій трави портулаку городнього має здатність знижувати формування інсулінорезистентності та глюкозотолерантності на фоні експериментального дексаметазонового цукрового діабету у щурів.

Список використаної літератури

1. IDF Diabetes Atlas – 7th edition [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.diabetesatlas.org
2. У Верховній Раді пройшов Всесвітній день діабету [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.rada.gov.ua/news/Novyny/137188.html>
3. Калмыков С. А., Калмыкова Ю. Характеристика лекарственных растений, применяемых в фитотерапии сахарного диабета 2-го типа // Слобожанський науково-спортивний вісн. – 2016. – № 3 (53). – С. 53–58. doi: 10.15391/sns.v.2016 -3.010.
4. Singab A. N., Youssef F. S., Ashour M. L. Medicinal plants with potential antidiabetic activity and their assessment // Medicinal and Aromatic Plants. – 2014. – V. 3 (1). – P. 151. doi: 10.4172/2167-0412.1000151.
5. Okafor Izuchukwu Azuka, Ayalokunrin Mary B. A review on *Portulaca oleracea* (Purslane) plant – Its nature and biomedical benefits // Inter. J. Biomed. Res. – 2014. – V. 5 (2). – P. 75–80.
6. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств. – К.: Авиценна, 2002. – 568 с.
7. Когетов В. П., Колотова Н. В., Булатов И. П. и др. Экспериментальное изучение противодиабетической активности 4-аминобензоилгидразида янтарной кислоты // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 5. – С. 66–69.
8. Стандарт «Настанова «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки. СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015»».

Надійшла до редакції 15 березня 2017 року.

А. А. Киниченко, В. С. Клеванова, С. Д. Тржецинский, Н. Н. Малецкий

Запорожский государственный медицинский университет

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТРАВЫ ПОРТУЛАКА ОГОРОДНОГО (*PORTULACA OLERACEA* L.) В УСЛОВИЯХ ДЕКСАМЕТАЗОНОВОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У КРЫС

Ключевые слова: портулак огородный, инсулинорезистентность, дексаметазоновый сахарный диабет

А Н Н О Т А Ц И Я

Учитывая эпидемический характер распространенности сахарного диабета, актуальным является поиск и создание новых лекарственных средств для эффективной терапии этой патологии. Фитотерапия является одной из составляющих в комплексном лечении сахарного диабета 2-го типа, которая объединяет широкий спектр фармакологического действия, меньшее количество побочных эффектов и токсических воздействий на организм человека по сравнению с синтетическими препаратами. Перспективным источником для поиска новых лекарственных растений могут быть растения рода Портулак (*Portulaca* L.), а именно портулак огородный (*Portulaca oleracea* L.), который издавна используется в народной медицине как гипогликемическое средство.

Целью работы было исследование гипогликемической активности настоя травы портулака огородного.

Моделирование инсулинорезистентности осуществляли с помощью внутримышечных инъекций глюкокортикоидов (дексаметазон, 0,125 мг/кг). Настой травы портулака огородного вводили перорально в дозе 10 мл/кг. Как референтный препарат использовали таблетки гликлазида, свежеприготовленную суспензию которых вводили перорально в дозе 50 мг/кг. Характеристики глюкозного гомеостаза изучали с помощью короткого инсулинового теста – орального теста толерантности к глюкозе. Также оценивали влияние настоя травы портулака огородного и референтного препарата на развитие адреналиновой гипергликемии.

Через 30 минут после введения инсулина в группе, получавшей настой травы портулака огородного, снижение уровня глюкозы составило 53,9%. В группе диабетического контроля произошло снижение на 37,5%, а в интактной группе – на 60,2%.

При проведении орального теста толерантности к глюкозе рассчитанная площадь под гликемической кривой в группах животных, получавших настой травы портулака огородного (314,9 ммоль/л·мин) и референтный препарат гликлазид (376,0 ммоль/л·мин), достоверно не отличалась от соответствующей площади в группе интактного контроля (372,7 ммоль/л·мин).

Введение раствора адреналина гидрохлорида вызывало резкое и значительное повышение уровня глюкозы в группе диабетического контроля. У животных, получавших настой травы портулака огородного, через 90 минут после введения адреналина уровень глюкозы повысился в 3,15 раза, а референс-группе – в 1,97 раза, что достоверно отличается от группы диабетического контроля.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что настой травы портулака огородного обладает способностью снижать формирование инсулинорезистентности и глюкозотолерантности в условиях экспериментального дексаметазонового сахарного диабета у крыс.

A. O. Kinichenko, V. S. Klevanova, S. D. Trzhetsynskiy, N. N. Maletskiy
Zaporizhzhia State Medical University

HYPOGLYCEMIC PROPERTIES OF *PORTULACA OLERACEA* HERB IN THE EXPERIMENTAL CONDITIONS OF DEXAMETHASONE DIABETES MELLITUS IN RATS

Key words: *Portulaca oleracea*, insulin resistance, dexamethasone diabetes mellitus

ABSTRACT

Nowadays the diabetes mellitus has epidemic character. That's why searching and creating of new medicines for effective therapy of this pathology are actual.

Phytotherapy is one of the components in the complex treatment of diabetes mellitus type 2. It combines a wide range of pharmacological actions, fewer side effects and toxic reactions on the human body than synthetic drugs. Plants of genus of *Portulaca* L. can be perspective sources for searching new medicinal plants. Purslane (*Portulaca oleracea* L.) is used in folk medicine as hypoglycemic agent.

The aim of the research was to study the hypoglycemic activity of the infusion of *Portulaca oleracea* herb.

Simulation of insulin resistance was performed with intramuscular injections of glucocorticoids (Dexamethasone, 0.125 mg/kg). *Portulaca oleracea* infusion administered orally at the dose 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. Also assessed the effect of *Portulaca oleracea* infusion and reference drug on adrenaline hyperglycemia.

Glucose level at 30 minutes after administration of insulin in the group that received *Portulaca oleracea* infusion reduced on 53.9%. There was a decrease on 37.5% in the group of diabetic control, and in the intact group – on 60.2%.

The result of oral test of glucose tolerance showed that the area under the glyceimic curve in groups that received *Portulaca oleracea* infusion (314.9 mmol/L·min) and reference drug Gliclazide (376.0 mmol/L·min) did not significantly differ from the similar area of the intact group (372.7 mmol/L·min).

The administration of the epinephrine hydrochloride solution caused a sharp and significant increase in the glucose level in the diabetic control group. 90 minutes after the epinephrine injection the glucose level in animals which received *Portulaca oleracea* infusion increased in 3.15 times, and in the reference-group – in 1.97 times, which significantly differs from the diabetic control group.

The obtained results indicate that the infusion of *Portulaca oleracea* herb reduce the formation of insulin resistance and glucose tolerance in the conditions of experimental dexamethasone diabetes mellitus in rats.

Електронна адреса для листування з авторами: annetmischenko@ukr.net