

УДК 616.379-008.64-092.4-098:615.322.451.16

## ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Якимова Т.В., Насанова О.Н., Венгеровский А.И.

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

### РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить влияние экстрактов лекарственных растений, примененных на фоне пищевых рационов с различным содержанием жиров, на метаболические процессы при модели сахарного диабета и инсулинорезистентности.

**Материал и методы.** Эксперименты проведены на 90 аутбредных белых крысах-самцах. Сахарный диабет (СД) моделировали двукратным внутрибрюшинным введением стрептозотоцина (в дозе 30 мг/кг массы тела). Для формирования инсулинорезистентности крысы получали диету с содержанием жиров 30%. На этом фоне животным вводили ежедневно в желудок в течение 10 дней экстракты листьев крапивы (100 мг/кг), лопуха (25 мг/кг) или внутрибрюшинно препарат инсулина актрапид НМ пенфилл (3 мг/кг). В течение срока введения препаратов половина животных продолжала получать диету с высоким содержанием жиров, остальные животные получали пищевой рацион с содержанием жиров 8%. Третью группу крыс кормили пищей с низким содержанием жиров без введения препаратов. В крови измеряли уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, в гомогенатах печени – содержание гликогена, белка, активность аминотрансфераз и глюкозо-6-фосфатазы, в гомогенатах скелетных мышц – количество гликогена и белка.

**Результаты.** После введения стрептозотоцина и кормления животных пищей с содержанием жиров 30% уровень глюкозы в крови становился в 4,0–5,3 раза больше, чем у интактных животных, возрастали гликозилирование гемоглобина, содержание креатинина, мочевины и мочевой кислоты,

в гомогенатах печени и скелетных мышц накапливался гликоген, снижалось количество белка, в гомогенатах печени активировались аминотрансферазы и глюкозо-6-фосфатаза. Кормление животных с моделью СД пищей с количеством жиров 8% сопровождалось ослаблением гипергликемии, уменьшением ретенции креатинина в крови, количества гликогена в печени и восстановлением ее белковых ресурсов. Экстракты крапивы и лопуха при введении животным, получавшим пищевой рацион с содержанием жиров 30%, уменьшали гликемию, концентрацию гликированного гемоглобина и креатинина в крови, активность глюкозо-6-фосфатазы в печени, увеличивали количество белка в скелетных мышцах. Экстракт крапивы также препятствовал гиперурикемии и развитию белкового дефицита в печени, экстракт лопуха способствовал росту печеночной фракции гликогена. На фоне низкокалорийной диеты экстракт крапивы вызывал регресс показателей гипергликемии и изменял в сторону нормы количество гликогена в печени и скелетных мышцах, экстракт лопуха уменьшал гликозилирование гемоглобина, оба растительных экстракта снижали уровень креатинина в крови и увеличивали содержание белка в скелетных мышцах. Независимо от пищевого рациона экстракт крапивы повышал чувствительность к инсулину через 60 и 120 мин после

инъекции препарата этого гормона, экстракт лопуха – через 120 мин.

**Заключение.** Экстракты крапивы и лопуха оказывают при модели СД и инсулинорезистентности сахароснижающее действие, препятствуют гликозилированию гемоглобина, улучшают экскрецию креатинина, восстанавливают чувствительность скелетных мышц к действию инсулина.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** экстракт крапивы, экстракт лопуха, модель сахарного диабета, диета с высоким и низким содержанием жиров.

## Введение

В литературе описано более 800 растений с противодиабетическим эффектом. Несмотря на значительное количество экспериментальных данных о сахароснижающем влиянии при моделях сахарного диабета (СД) различных извлечений из растительного сырья, в клиническую практику вошли лишь немногие препараты. Механизмы действия продуктов лекарственных растений при СД остаются малоизученными [1]. Сахароснижающий эффект установлен у продуктов крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) и лопуха большого (*Arctium lappa* L.). Водный экстракт крапивы при введении внутрь или внутривнутрибрюшинно за 30 мин до нагрузки глюкозой в глюкозотолерантном тесте снижал уровень гликемии у интактных крыс и при стрептозотоциновом СД [2], увеличивал диаметр островков и количество  $\beta$ -клеток [3]. Экстракт семян лопуха и его лигнанные гликозиды – арктиин и арктигенин – при стрептозотоциновом СД уменьшали концентрацию глюкозы, гликированного гемоглобина, триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности в крови, уровень малонового диальдегида в печени и почках [4]. При введении препаратов лопуха у крыс с экспериментальным СД повышалась толерантность к сахарной нагрузке, масса тела, восстанавливались до нормы концентрация инсулина и липопротеинов высокой плотности в крови, содержание гликогена в печени [5].

Цель исследования – оценить влияние экстрактов лекарственных растений, примененных на фоне пищевых рационов с различным содержанием жиров, на метаболические процессы при модели СД и инсулинорезистентности.

## Материал и методы

Сухие водные экстракты получали из листьев крапивы двудомной и корней лопуха большого. Растения заготавливали в экологически чистом районе Томской области. Измельченное воздушно-сухое сырье настаивали на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин при температуре 80 °С. Экстракцию проводили трехкратно, после чего объединяли полученные порции и удаляли воду при температуре не выше 60 °С. Сухой экстракт листьев крапивы содержал ( $78 \pm 6$ ) мг% каротиноидов в пересчете на  $\beta$ -каротин и ( $0,0128 \pm 0,002$ ) мкмоль/г хлорофилла в пересчете на хлорофилл *a*, сухой экстракт корня лопу-

ха содержал ( $5,0 \pm 0,8$ )% полифенолов и ( $9,6 \pm 1,4$ )% инулина.

Эксперименты проводили на 90 аутбредных белых крысах-самцах массой тела 200–220 г, выращенных в конвенциональных условиях в виварии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (г. Томск). Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище. Экспериментальный СД вызывали двукратным внутривнутрибрюшинным введением стрептозотоцина (Sigma, США) в дозе 30 мг/кг массы тела животного с интервалом в 2 дня [6]. Для формирования инсулинорезистентности животные в течение 4 нед до начала инъекций стрептозотоцина и в течение 8 нед после окончания их получали диету с повышенным содержанием жиров (белки – 8%, жиры – 30%, углеводы – 62% от общей суточной калорийности). Отбирали крыс с уровнем гликемии более 10 ммоль/л после голодания на протяжении 12–14 ч. Крыс разделили на 7 экспериментальных групп по 10 особей в каждой. Животных первой экспериментальной группы кормили пищей с низким содержанием жиров (белки – 20%, жиры – 8%, углеводы – 72%) без введения препаратов. Животным остальных групп за 30 мин до еды ежедневно в течение 10 дней вводили в желудок растворенные в дистиллированной воде экстракты листьев крапивы и лопуха в эффективных дозах 100 и 25 мг/кг соответственно или внутривнутрибрюшинно препарат инсулина актрапид НМ пенфилл (Novo Nordisk A/C, Дания) в дозе 3 мг/кг (14,3 МЕ/кг). Половину животных, получавших противодиабетическую терапию, продолжали кормить пищей с повышенным содержанием жиров, остальные крысы получали корм с низким содержанием жиров. Контрольные животные ( $n = 10$ ) с моделью СД получали дистиллированную воду внутрь или изотонический раствор натрия хлорида внутривнутрибрюшинно.

В крови измеряли содержание глюкозы (глюкометр One Touch Ultra Easy, США), гликированного гемоглобина (тест-система Glycohemoglobin, США), в сыворотке крови – содержание креатинина, мочевины и мочевой кислоты (тест-системы «Креатинин-Ново», «Новокарб», «Мочевая кислота», Россия). Толерантность к инсулину оценивали по концентрации глюкозы в венозной крови через 30, 60 и 120 мин после внутривнутрибрюшинного введения 0,5 МЕ/кг актрапида НМ пенфилл. В гомогенатах печени и скелетных мышц определяли содержание гликогена методом N. Carrol и соавт. [7] в нашей модификации и содержание белка [8]. В гомогенатах печени выявляли активность

аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаргатамино-трансферазы (АсАТ) (тест-системы «Трансаминаза-АЛТ-Ново» и «Трансаминаза-АСТ-Ново», Россия) и глюкозо-6-фосфатазы [9]. Для количественного определения показателей использовали спектрофотометр «СФ-46» (Россия).

Результаты экспериментов обрабатывали с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни и Вилкоксона для независимых и зависимых выборок при вероятности ошибочного вывода, не превышающей 5% ( $p \leq 0,05$ ). Данные представлены в виде медианы  $Me$ , верхнего и нижнего квартилей  $Q_1$ – $Q_3$  [10].

## Результаты и обсуждение

Природный антибиотик стрептозотин с помощью фрагмента глюкозы селективно связывается с транспортером GLUT 2, экспрессия которого характерна только для  $\beta$ -клеток панкреатических островков. Метаболит стрептозотина оксид азота превращается в активатор свободно-радикального окисления – пероксинитрильный радикал. В  $\beta$ -клетках повреждаются мембраны, развиваются точечные мутации ДНК, нарушается аэробное окисление глюкозы. В результате панкреотоксического действия стрептозотина подавляются стимулированные глюкозой синтез и секреция инсулина [11].

В наших экспериментах через 8 нед после введения стрептозотина в сочетании с обогащенной жирами диетой у крыс появлялись характерные для СД симптомы – полиурия, полидипсия, полифагия. Уровень глю-

козы в крови возрастал в 4,0–5,3 раза, гликированного гемоглобина – в 1,6–1,9 раза (у интактных животных содержание глюкозы – 3,9 (3,6–4,5) ммоль/л, гликированного гемоглобина – 4,5 (4,4–4,6)%). При перемене рациона на прием пищи с содержанием жиров 8% значительно ослаблялась гипергликемия и не изменялась концентрация гликированного гемоглобина. При введении экстрактов крапивы и лопуха в эксперименте с продолжением приема пищи, содержащей 30% жиров, уровень глюкозы в крови снижался в 1,2–1,7 раза, гликированного гемоглобина – на 1,0–1,4%. Экстракт крапивы на фоне низкокалорийной диеты вызывал регресс показателей гипергликемии, экстракт лопуха уменьшал только гликозилирование гемоглобина. Препарат инсулина актрапид НМ пенфилл не снижал содержание глюкозы в крови после голодания в течение 14–16 ч, но препятствовал нарушению структуры гемоглобина (табл. 1).

При модели СД и инсулинорезистентности диагностировали симптомы нефропатии: содержание в сыворотке крови креатинина, мочевины и мочевой кислоты становилось в 1,5–2,3 раза больше, чем у интактных животных. Кормление крыс пищей с количеством жиров 8%, начатое на пике метаболических нарушений, сопровождалось меньшей задержкой креатинина в крови, при этом содержание мочевой кислоты оставалось в 1,6–1,7 раза выше, чем в норме, концентрация мочевины возрастала в 1,6 раза по сравнению со значением этого показателя при модели СД (табл. 2).

Таблица 1

Показатель		Стрептозотин + 8 нед обогащенной жиром пищи +						
		пищевой рацион с низким содержанием жиров без введения препаратов	экстракт крапивы (100 мг/кг) на фоне		экстракт лопуха (25 мг/кг) на фоне		актрапид НМ пенфилл (3 мг/кг) на фоне	
			диеты с высоким содержанием жиров	обычного пищевого рациона	диеты с высоким содержанием жиров	обычного пищевого рациона	диеты с высоким содержанием жиров	обычного пищевого рациона
Глюкоза, ммоль/л	До замены пищевого рациона или введения препаратов	19,5 (15,3–22,9)	20,8 (18,9–22,1)	21,0 (20,3–21,6)	15,7 (14,6–16,3)	18,8 (16,9–19,8)	17,2 (13,5–23,8)	17,4 (14,30–25,0)
	В конце эксперимента	11,3 (10,1–19,4) <sup>1</sup>	11,9 (2,9–17,4) <sup>1</sup>	4,8 (3,6–6,7) <sup>1</sup>	12,8 (12,8–12,9) <sup>1</sup>	17,0 (9,4–24,1)	20,6 (17,7–24,6) <sup>1</sup>	15,1 (10,2–22,4)
Гликированный гемоглобин, %	До замены пищевого рациона или введения препаратов	7,7 (6,3–9,3)	8,4 (7,9–8,7)	7,8 (7,4–8,1)	7,2 (7,1–8,3)	7,7 (6,4–8,7)	7,9 (7,7–8,0)	8,6 (8,3–8,8)
	В конце эксперимента	7,8	7,4	7,2	5,8	6,9	6,3	7,2

риента	(5,9–9,7)	(6,8–7,9) <sup>1</sup>	(7,0–7,3) <sup>1</sup>	(5,9–7,9) <sup>1</sup>	(5,9–8,0) <sup>1</sup>	(5,8–6,5) <sup>1</sup>	(6,6–8,1) <sup>1</sup>
--------	-----------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------

<sup>1</sup> Статистически значимые различия по сравнению с показателями на пике развития модели сахарного диабета и инсулинорезистентности.

Таблица 2

Влияние экстрактов крапивы, лопуха и препарата инсулина на биохимические показатели крови, печени и скелетных мышц при модели сахарного диабета и инсулинорезистентности (экспериментальная группа, n = 10) (Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ))									
Показатель	Интактные животные	Модель СД + 8 нед обогащенной жирами пищи	Стрептозоцин + 8 нед обогащенной жиром пищи +						
			пищевой рацион с низким содержанием жиров без введения препаратов	экстракт крапивы (100 мг/кг) на фоне		экстракт лопуха (25 мг/кг) на фоне		актрапид НМ пенфилл (3 мг/кг) на фоне	
				диеты с высоким содержанием жиров	обычного пищевого рациона	диеты с высоким содержанием жиров	обычного пищевого рациона	диеты с высоким содержанием жиров	обычного пищевого рациона
<i>Кровь</i>									
Креатинин, мкмоль/л	63,4 (34,2–123,9)	122,8 (52,6–228,6) <sup>1</sup>	40,3 (7,7–95,8) <sup>2</sup>	45,3 (22,3–114,3) <sup>2</sup>	50,1 (10,7–82,5) <sup>2</sup>	39,6 (17,4–70,0) <sup>2</sup>	40,6 (19,8–104,5) <sup>1,2</sup>	39,4 (27,7–53,6) <sup>2</sup>	35,1 (13,9–79,6) <sup>1,2</sup>
Мочевина, ммоль/л	6,2 (4,0–9,6)	14,2 (9,7–21,8) <sup>1</sup>	22,5 (8,7–39,0) <sup>1,2</sup>	13,4 (8,4–21,6) <sup>1</sup>	17,0 (11,9–25,6) <sup>1</sup>	12,2 (5,0–17,1) <sup>1</sup>	17,7 (6,5–31,1) <sup>1</sup>	9,1 (4,0–16,1) <sup>2</sup>	16,6 (7,2–23,9) <sup>1</sup>
Мочевая кислота, мкмоль/л	112,9 (63,1–167,7)	164,6 (102,0–215,1) <sup>1</sup>	185,3 (97,8–366,9) <sup>1</sup>	116,2 (72,3–139,7) <sup>2</sup>	133,4 (58,6–193,8)	154,9 (45,9–224,8) <sup>1</sup>	163,2 (111,0–224,5) <sup>1</sup>	112,0 (55,1–176,0) <sup>2</sup>	145,5 (87,5–216,3) <sup>1</sup>
<i>Печень</i>									
Гликоген, мг/г	0,4 (0,1–2,3)	10,4 (1,4–21,0) <sup>1</sup>	4,2 (0,7–8,9) <sup>1,2</sup>	8,3 (3,3–10,8) <sup>1</sup>	1,2 (0,1–1,8) <sup>2</sup>	20,0 (13,7–24,5) <sup>1,2</sup>	23,1 (21,4–25,4) <sup>1,2</sup>	27,0 (12,1–36,2) <sup>1,2</sup>	23,8 (16,0–33,7) <sup>1,2</sup>
Белок, мг/г	363,1 (282,4–421,9)	317,0 (230,2–372,3) <sup>1</sup>	371,2 (323,7–437,0) <sup>2</sup>	361,1 (343,5–379,5) <sup>2</sup>	320,0 (282,4–350,0) <sup>1</sup>	326,6 (282,4–365,1) <sup>1</sup>	315,9 (302,2–337,4) <sup>1</sup>	326,0 (282,4–379,5)	311,4 (282,4–334,5) <sup>1</sup>
АлАТ, мккат/г	0,43 (0,14–0,58)	1,0 (0,47–1,25) <sup>1</sup>	1,1 (0,23–2,1) <sup>1</sup>	1,34 (1,07–1,72) <sup>1</sup>	1,28 (0,82–1,66) <sup>1</sup>	0,99 (0,72–1,54) <sup>1</sup>	1,18 (0,64–1,62) <sup>1</sup>	0,87 (0,79–0,95) <sup>1</sup>	1,04 (0,59–1,54) <sup>1</sup>
АсАТ, мккат/г	0,22 (0,11–0,26)	0,66 (0,46–1,05) <sup>1</sup>	0,54 (0,33–1,03) <sup>1</sup>	0,48 (0,38–0,64) <sup>1</sup>	0,54 (0,17–0,75) <sup>1</sup>	0,58 (0,39–0,75) <sup>1</sup>	0,55 (0,3–0,86) <sup>1</sup>	0,72 (0,4–0,95) <sup>1</sup>	0,93 (0,82–1,15) <sup>1,2</sup>
Глюкозо-6-фосфатаза, мкмоль фосфора, мин · г	1,8 (1,0–3,0)	5,0 (2,2–9,6) <sup>1</sup>	4,8 (3,3–6,2) <sup>1</sup>	2,0 (1,3–2,4) <sup>2</sup>	3,7 (2,0–5,7) <sup>1</sup>	2,1 (1,4–2,4) <sup>2</sup>	3,6 (2,2–4,6) <sup>1</sup>	8,7 (7,3–11,2) <sup>1,2</sup>	5,4 (3,6–7,5) <sup>1</sup>
<i>Скелетные мышцы</i>									
Гликоген, мг/г	1,3 (0,8–2,0)	4,1 (2,8–6,3) <sup>1</sup>	4,0 (3,1–5,7) <sup>1</sup>	4,9 (2,8–6,5) <sup>1</sup>	1,7 (1,4–2,1) <sup>2</sup>	4,1 (2,3–5,1) <sup>1</sup>	4,9 (4,6–5,2) <sup>1</sup>	4,8 (3,9–6,1) <sup>1</sup>	5,1 (4,7–5,5) <sup>1</sup>
Белок, мг/г	365,1 (312,0–386,8)	316,7 (276,0–376,0) <sup>1</sup>	324,6 (246,0–386,8) <sup>1</sup>	344,3 (270,0–388,0) <sup>2</sup>	354,7 (324,0–412,0) <sup>2</sup>	372,0 (356,0–380,0) <sup>2</sup>	361,0 (317,2–356,0) <sup>2</sup>	361,6 (286,0–426,0) <sup>2</sup>	325,9 (216,0–372,0) <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Статистически значимые различия по сравнению с показателями интактных животных.

<sup>2</sup> Статистически значимые различия по сравнению с показателями при модели сахарного диабета и инсулинорезистентности.

Экстракты крапивы и лопуха при введении животным, получавшим пищевой рацион с содержанием жиров 30%, уменьшали содержание креатинина в сыворотке крови в 2,7–3,1 раза, экстракт крапивы также снижал уровень мочевой кислоты в крови. Оба фитопрепарата не уменьшали повышенное при модели СД содержание мочевины. Применение растительных экстрактов на фоне диеты с количеством жиров 8% вызывало по сравнению с предыдущим экспериментом такое же уменьшение уровня креатинина и умеренный рост концентрации мочевины. Препарат инсулина актрапид НМ пенфилл препятствовал накоплению креатинина в крови независимо от пищевого

рациона, при обогащенном жирами рационе сдерживал рост концентрации мочевины и мочевой кислоты (табл. 2). Экстракт крапивы повышал чувствительность к инсулину как через 60, так и через 120 мин после инъекции препарата этого гормона, экстракт лопуха – через 120 мин (рис. 1, 2).

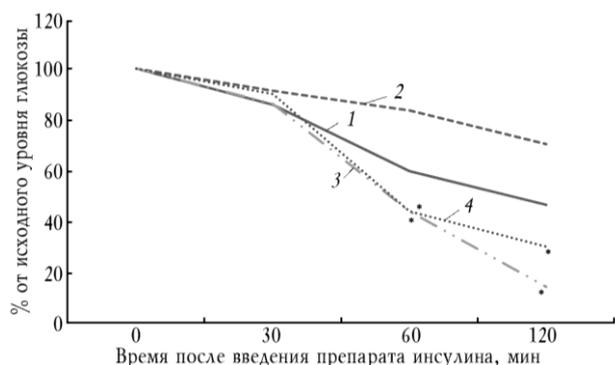


Рис. 1. Влияние экстракта крапивы на концентрацию глюкозы в крови: 1 – интактные животные; 2 – модель СД и инсулинорезистентности; 3 – модель СД и инсулинорезистентности + экстракт крапивы + пищевой рацион с содержанием жиров 30%; 4 – модель СД и инсулинорезистентности + экстракт крапивы + пищевой рацион с содержанием жиров 8%

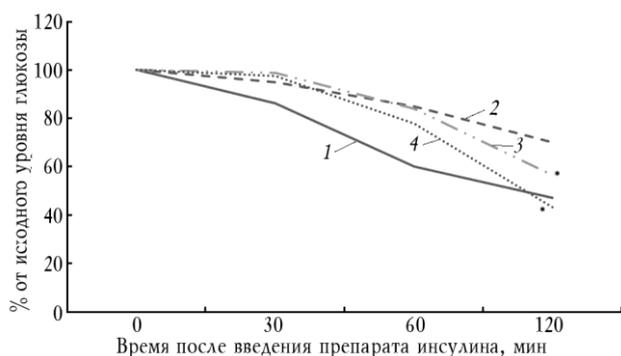


Рис. 2. Влияние экстракта лопуха на концентрацию глюкозы в крови: 1 – интактные животные; 2 – модель СД и инсулинорезистентности; 3 – модель СД и инсулинорезистентности + экстракт лопуха + пищевой рацион с содержанием жиров 30%; 4 – модель СД и инсулинорезистентности + экстракт лопуха + пищевой рацион с содержанием жиров 8%

При экспериментальном СД и питании продуктами с количеством жиров 30% содержание гликогена в печени увеличивалось в 26 раз по отношению к содержанию этого полисахарида у интактных крыс, активность ферментов глюконеогенеза АлАТ и АсАТ возрастала в 2,3–3,0 раза, глюкозо-6-фосфатазы – в 3,8 раза. В скелетных мышцах количество гликогена повышалось в 3,2 раза. Содержание белка в печени и скелетных мышцах становилось на 13% меньше, чем в норме. Замена с 9-й нед эксперимента пищевого рациона на низкокалорийный сдерживала накопление в печени гликогена и истощение ее белковых ресурсов, все остальные нарушения, спровоцированные стрептозотоцином и обогащенной жирами диетой, сохранялись. Растительные экстракты у крыс с моделью СД, продолжавших получать пищу с большим количеством жиров, снижали активность глюкозо-6-фосфатазы в печени и увеличивали количество белка в скелетных мышцах, экстракт крапивы также устранял белковый дефицит в печени, экстракт лопуха способствовал росту

печеночной фракции гликогена. Экстракт крапивы в сочетании с диетой с содержанием жиров 8% изменял в сторону нормы количество гликогена в печени и скелетных мышцах, оба экстракта увеличивали уровень белка в скелетных мышцах. Препарат инсулина актрапид НМ пенфилл еще больше, чем при модели СД, вызывал накопление гликогена в печени (табл. 2).

## Заключение

Таким образом, при экспериментальном СД в сочетании с инсулинорезистентностью не только развивались гипергликемия и увеличенное гликозилирование гемоглобина, но и усиливалось образование конечных продуктов белкового и пуринового метаболизма. Как известно, при СД гликогенные аминокислоты ускоренно дезаминируются с образованием глюкозы, что сопровождается продукцией большого количества мочевины [12]. В печени усиливался глюконеогенез, нарушался синтез белка. В скелетных мышцах также повышались ресурсы гликогена, и возникал белковый дефицит. Увеличенный синтез гликогена обусловлен включением автономной саморегуляции метаболизма, направленной на снижение концентрации глюкозы в крови, при этом глюкоза транспортируется в гепатоциты инсулиннезависимым механизмом с помощью транспортера GLUT 2 [13]. Экстракты крапивы и лопуха лишь частично улучшали метаболические процессы. Они оказывали сахароснижающее действие, несмотря на короткий срок применения эффективно препятствовали гликозилированию гемоглобина, судя по уменьшению уровня креатинина в крови, восстанавливали экскреторную функцию почек. Растительные экстракты не сдерживали активацию глюконеогенеза из аминокислот и продукцию мочевины. Экстракт крапивы восстанавливал синтез белка в печени и скелетных мышцах, экстракт лопуха – только в мышцах. Такие эффекты свидетельствуют о росте чувствительности этих тканей к действию инсулина.

Гипогликемический эффект фитопрепаратов был более выражен при питании животных обогащенной жирами пищей. По данным литературы, механизм сахароснижающего действия препаратов крапивы обусловлен уменьшением всасывания глюкозы в верхнем отделе тонкого кишечника, формированием проницаемых для глюкозы мембранных пор и перемещением транспортера глюкозы GLUT 4 к плазматической мембране инсулинозависимых клеток [14]. Экстракт крапивы также потенцирует способность инсулина утилизировать глюкозу изолированной диафрагмой крыс [15]. Лигнановые гликозиды лопуха – арктигенин и арктиин – повышают высвобождение глюкагоноподобного пептида-1, ингибируют  $\alpha$ -

глюкозидазу. Арктигенин как индуктор цАМФ-зависимой протеинкиназы активирует поглощение глюкозы скелетными мышцами и окислительное фосфорилирование, тормозит экспрессию ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  [16]. Арктиин обладает нефропротективным влиянием – препятствует экскреции альбумина с мочой, развитию гломерулосклероза, восстанавливает функции клубочкового барьера в результате повышения экспрессии нефрина и подоцина, необходимых для формирования щелевой диафрагмы и фильтрации компонентов крови в мочу [17]. Растительные экстракты перспективны в качестве средств для комплексной терапии СД.

#### Литература

1. *Jamila F., Mostafa E.* Ethnobotanical survey of medicinal plants used by people in Oriental Morocco to manage various ailments // *J. Ethnopharmacol.* 2014. V. 154, № 1. P. 76–87.
2. *Bnouham M., Merhfour F.Z., Ziyat A., Mekhfi H., Aziz M., Legssyer A.* Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *Urtica dioica* // *Fitoterapia.* 2003. V. 74, № 78. P. 677–681.
3. *Qujed D., Tatar M., Feizi F.* Effect of *Urtica dioica* leaf alcoholic and aqueous extracts on the number and the diameter of the islets in diabetic rats // *Int. J. Mol. Cell. Med.* 2013. V. 2, № 1. P. 21–26.
4. *Cao J., Li C., Zhang P., Cao X., Huang T., Bai Y., Chen K.* Antidiabetic effect of burdock (*Arctium lappa* L.) root ethanolic extract on streptozotocin-induced diabetic rats // *Afr. J. Biotechnol.* 2012. V. 11, № 37. P. 9079–9085.
5. *Miele C., Beguinot F.* New expectations from the well-known medicinal properties of *Arctium lappa* // *Diabetologia.* 2012. V. 55, № 5. P. 1244–1246.
6. *King A.J.* The use of animal models in diabetes research // *Br. J. Pharmacol.* 2012. V. 166, № 3. P. 877–894.
7. *Carrol N., Longley R., Roe J.* The determination of glycogen in liver and muscle by use of antrone reagent // *Biol. Chem.* 1956. V. 220, № 2. P. 583–593.
8. *Кочетов Г.А.* Практическое руководство по энзимологии. М.: Высшая школа, 1980. 272 с.
9. *Асатиани В.С.* Ферментные методы анализа. М.: Наука, 1969. 740 с.
10. *Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н.* Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина, 2006. 373 с.
11. *Lenzen S.* The mechanism of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes // *Diabetologia.* 2008. V. 51, № 2. P. 216–226.
12. Уоткинс П.Дж. Сахарный диабет. М.: Бином, 2006. 134 с.
13. Аметов А.С. Вклад современных исследований в понимание природы сахарного диабета 2-го типа и перспективы лечения // *Тер. архив.* 2014. Т. 86, № 1. С. 4–9.
14. *Domola M.S., Vu V., Robson-Doucette C.A., Sweeney G., Wheeler M.B.* Insulin mimetics in *Urtica dioica*: structural and computational analyses of *Urtica dioica* extracts // *Phytother. Res.* 2010. V. 24, № 2. P. 175–182.
15. *Das M., Sarma B. P., Rokeya B., Parial R., Nahar N., Mosihuzzaman M., Khan A., Ali L.* Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activity of *Urtica dioica* on type 2 diabetic in model rats // *J. Diabetol.* 2011. V. 2, № 2. P. 16–20.
16. *Wang W.W., Chen Y.P.* Effect of Astragalus and Arctium in different combinations on reactive oxygen species content and nuclear transcription factor  $\kappa\text{B}$  expression in renal tissue of streptozotocin rats // *Chin. J. Integr. Trad. West. Med.* 2008. V. 28, № 10. P. 917–920.
17. *Ma S.T., Liu D.L., Deng J.J., Niu R., Liu R.B.* Effect of Arctium on glomerular filtration barrier damage in STZ-induced diabetic nephropathy rats // *Phytother. Res.* 2013. V. 27, № 10. P. 1474–1480.

Поступила в редакцию 04.03.2015 г.

Утверждена к печати 15.04.2015 г.

**Якимова Татьяна Витальевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

**Насанова Очирма Насаковна** – аспирант кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

**Венгеровский Александр Исаакович** (✉) – заслуженный работник высшей школы РФ, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии СибГМУ (г. Томск).

✉ Венгеровский Александр Исаакович, тел. 8-903-952-5259; e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru

## INFLUENCE OF HERBAL EXTRACTS ON METABOLIC DISTURBANCES IN DIABETES MELLITUS AND INSULIN RESISTANCE MODEL

**Yakimova T.V., Nasanova O.N., Vengerovsky A.I.**

*Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

#### ABSTRACT

The aim of this research was to assess the influence on metabolic processes of herbal extracts, used in diets with different fat content, in diabetes mellitus and insulin resistance model.

**Material and methods.** The experiments were performing on 90 noninbred male albino rats. Diabetes mellitus was modeling with twice-repeated intraperitoneal streptozotocine (30 mg/kg) injections. For the insulin resistance formation animals were fed meal with 30% fat content. Against the background rats were administering into the stomach nettle leaves (*Urtica dioica* L., 100 mg/kg), burdock roots (*Arctium lappa* L., 25 mg/kg) extracts or intraperitoneal insulin preparation Actrapid HM Penfill (3 mg/kg) daily during 10 days. During period of agents introduction one-half of animals continued to receive food with high fat content, the other half received diet with 8% fat content. The third rats group received only food with low fat content without extracts or insulin administration. In blood was measured the glucose, glycosylated hemoglobin, creatinine, urea, uric acid content, in liver homogenates – glycogen, protein content, aminotransferases and glucose-6-phosphatase activity, in muscle homogenates – glycogen and protein content.

**Results.** After streptozotocine injections and diet with 30% fat content the blood glucose level became by 4.0–5.3 fold more than level of intact animals, increased the hemoglobin glycosylation, also creatinine, urea, uric acid blood content, in liver and muscle homogenates raised glycogen content, decreased protein quantity, in liver homogenates increased aminotransferases and glucose-6-phosphatase activity. In animals only feeding with 8% fat diminished hyperglycemia, creatinine blood retention, the liver glycogen content and recovered its protein resources. The nettle or burdock extracts administering to animals that continued to receive high fat meal decreased the blood glucose, glycosylated hemoglobin and creatinine content, the liver glucose-6-phosphatase activity, increased the muscle protein content, the nettle extract also prevented from hyperuricemia and liver protein deficiency, the burdock extract caused the liver glycogen accumulation. In animals feeding with low fat meal the nettle extract caused hyperglycemia parameters regression and changed in the direction of the norm the liver and muscle glycogen content, the burdock extract decreased only hemoglobin glycosylation, both herbal extracts decreased the blood creatinine level and increased the muscle protein level. Independently of diet the nettle extract increased the insulin sensitivity after 60 and 120 min after insulin injection, the burdock extract – after 120 min.

**Conclusion.** The nettle and burdock extracts have in diabetes mellitus and insulin resistance model hypoglycemic action, prevent from hemoglobin glycosylation, improve creatinine excretion, recover the muscle sensitivity to insulin effect.

**KEY WORDS:** nettle extract, burdock extract, diabetes mellitus model, high-fat, low-fat-diet.

*Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 2, pp. 75–81*

### References

- Jamila F., Mostafa E. Ethnobotanical survey of medicinal plants used by people in Oriental Morocco to manage various ailments. *J. Ethnopharmacol.*, 2014, vol. 154, no. 1, pp. 76–87.
- Bnouham M., Merhfour F.Z., Ziyat A., Mekhfi H., Aziz M., Legssyer A. Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *Urtica dioica*. *Fitoterapia*, 2003, vol. 74, no. 78, pp. 677–681.
- Qujed D., Tatar M., Feizi F. Effect of *Urtica dioica* leaf alcoholic and aqueous extracts on the number and the diameter of the islets in diabetic rats. *Int. J. Mol. Cell. Med.*, 2013, vol. 2, no. 1, pp. 21–26.
- Cao J., Li C., Zhang P., Cao X., Huang T., Bai Y., Chen K. Antidiabetic effect of burdock (*Arctium lappa* L.) root ethanolic extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Afr. J. Biotechnol.*, 2012, vol. 11, no. 37, pp. 9079–9085.
- Miele C., Beguinot F. New expectations from the well-known medicinal properties of *Arctium lappa*. *Diabetologia*, 2012, vol. 55, no. 5, pp. 1244–1246.
- King A.J. The use of animal models in diabetes research. *Br. J. Pharmacol.*, 2012, vol. 166, no. 3, pp. 877–894.
- Carroll N., Longley R., Roe J. The determination of glycogen in liver and muscle by use of antrone reagent. *Biol. Chem.*, 1956, vol. 220, no. 2, pp. 583–593.
- Kochetov G.A. *Prakticheskoe rukovodstvo po enzimologii* [Practical guidance on enzymology]. Moscow, High School Publ., 1980. 272 p. (in Russian).
- Asatiani V.S. *Fementnye metody analiza* [Enzymatic analysis technique]. Moscow, Science Publ., 1969. 740 p. (in Russian).
- Khafisyanova R.K., Burykin I.M., Aleeva G.N. *Matematicheskaya statistika v eksperimentalnoj i klinicheskoy farmakologii* [Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology]. Kazan, Medicine Publ., 2006. 373 p. (in Russian).
- Lenzen S. The mechanism of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 2008, vol. 51, no. 2, pp. 216–226.
- Watkins P.J. *Sakharnyj diabet* [Diabetes mellitus]. Moscow, Binom Publ., 2006. 134 p. (in Russian).
- Ametov A.S. *Vklad sovremennykh issledovaniy v ponimanie prirody sakharnogo diabeta 2-go tipa i perspektivy lecheniya* [The contribution of current investigations to understanding the nature of type 2 diabetes mellitus, and treatment perspectives]. *Terapevticheskij arkhiv – Therapeutic archive*, 2014, vol. 86, no. 1, pp. 4–9 (in Russian).
- Domola M.S., Vu V., Robson-Doucette C.A., Sweeney G., Wheeler M.B. Insulin mimetics in *Urtica dioica*: structural and computational analyses of *Urtica dioica* extracts. *Phytother. Res.*, 2010, vol. 24, no. 2, pp. 175–182.
- Das M., Sarma B. P., Rokeya B., Parial R., Nahar N., Mosihuzzaman M., Khan A., Ali L. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activity of *Urtica dioica* on type 2 diabetic in model rats. *J. Diabetol.*, 2011, vol. 2, no. 2, pp. 16–20.
- Wang W.W., Chen Y.P. Effect of Astragalus and Arctium in different combinations on reactive oxygen species content and nuclear transcription factor kappaB expression in renal tissue of streptozotocin rats. *Chin. J. Integr. Trad. West. Med.*, 2008, vol. 28, no. 10, pp. 917–920.

17. Ma S.T., Liu D.L., Deng J.J., Niu R., Liu R.B. Effect of Arctiin on glomerular filtration barrier damage in STZ-induced diabetic nephropathy rats. *Phytother. Res.*, 2013, vol. 27, no. 10, pp. 1474–1480.

**Yakimova Tatiana V.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Nasanova Ochirma N.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Vengerovsky Alexander I.** (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Vengerovsky Alexander I.**, Ph. +7-903-952-5259; e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru