

УДК 616.379-008.64-085.322:582  
DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i4.9821

Х. І. Курило<sup>1</sup>, А. С. Вольська<sup>1</sup>, І. М. Кліщ<sup>1</sup>, Б. В. Заблоцький<sup>2</sup>  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО<sup>1</sup>  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. ГНАТЮКА<sup>2</sup>

## ВПЛИВ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ КОЗЛЯТНИКА ЛІКАРСЬКОГО І ГАЛЕВІТУ НА МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ У ТВАРИН З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ

**Вступ.** В Україні та світі цукровий діабет 2 типу – одне з найбільш поширених хронічних захворювань, що характеризуються порушенням метаболізму, інсулінорезистентністю та відносною недостатністю інсуліну. Головна мета лікування даного захворювання – збереження функції β-клітин та зменшення інсулінорезистентності.

**Мета дослідження** – вивчити вплив фітокомпозиції на основі козлятника лікарського та галевіту на метаболічні зміни в щурів з інсулінорезистентністю, індукованою дексаметазоном.

**Методи дослідження.** Експериментальні дослідження виконували на білих нелінійних щурах-самцях шляхом підшкірного щодобового введення дексаметазону ("KRKA", Словенія, 0,125 мг/кг) протягом 13-ти діб. Фітозасоби вводили профілактично перорально щодобово за одну годину до ін'єкції дексаметазону; тварини контрольної групи отримували відповідний об'єм ізотонічного розчину. Стан вуглеводного обміну оцінювали за змінами рівня глікемії після проведення орального тесту толерантності до глюкози та за величиною інтегрального показника площі під глікемічними кривими – AUC<sub>glu</sub> (glicemic area under curve, AUC<sub>glu</sub> (ммоль/л·хв)); стан ліпідного обміну – за змінами вмісту холестеролу, загальних ліпідів, триацилгліцеролів крові; зміни оксидантно-антиоксидантного стану – за вмістом ТБК-активних продуктів і відновленого глутатіону.

**Результати й обговорення.** Введення лабораторним тваринам дексаметазону викликало підвищення рівня глюкози, базальної глікемії, збільшення площі під глікемічними кривими в сироватці крові щурів. При тривалому введенні досліджуваних фітокомпозицій спостерігали відновлення толерантності до глюкози в щурів експериментальних груп. У тварин, яким вводили препарат порівняння "Арфа комбі" та фітокомпозицію на основі козлятника лікарського, відмічали, що на тлі глюкозного навантаження рівень глікемії був практично тотожним, а площа під глікемічними кривими була достовірно меншою порівняно з групою контрольної патології. У тварин контрольної групи спостерігали дисліпідемію, що вказувало на активацію ліполізу в жировій тканині та порушення утилізації ліпідів у печінці. При застосуванні галевіту вміст холестеролу і триацилгліцеролів знижувався порівняно з використанням фітокомпозиції на основі козлятника лікарського, що пов'язано із самостійними гіпохолестеринемічними та гіполіпідемічними властивостями ліпосом. Результати проведених досліджень вказують на можливість позитивного впливу фітокомпозицій на баланс показників оксидантно-антиоксидантної системи організму за умов зазначеної патології.

**Висновок.** При експериментальній дексаметазоніндукованій інсулінорезистентності у тварин досліджувані фітокомпозиції здатні запобігати порушенням вуглеводного і ліпідного обміну, коригувати порушення оксидантно-антиоксидантного балансу в тканинах організму шляхом збереження природних резервів внутрішньоклітинного антиоксиданту – відновленого глутатіону, що сприяє зменшенню проявів інсулінорезистентності й толерантності до глюкози в оральному тесті толерантності до глюкози.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** інсулінорезистентність; козлятник лікарський; чорниця звичайна; таурин; галевіт; фармакологічна корекція.

ВСТУП. В Україні та світі цукровий діабет 2 типу – одне з найбільш поширених хронічних захворювань, що характеризуються порушенням метаболізму, інсулінорезистентністю (ІР) та відносною недостатністю інсуліну [1]. Головна мета лікування даного захворювання – збереження

© Х. І. Курило, А. С. Вольська, І. М. Кліщ, Б. В. Заблоцький, 2018.

функції β-клітин та зменшення інсулінорезистентності. Провідні патогенетичні механізми розвитку і перебігу цукрового діабету 2 типу – інсулінорезистентність м'язової та жирової тканин разом із дисфункцією β-клітин підшлункової залози. Саме інсулінорезистентність вважають предиктором захворювання, оскільки не завжди виникає гіперглікемія внаслідок достатньої кіль-

кості інсуліну для зменшення недостатньої чутливості клітин до гормону. Завдяки збереженню функціонального резерву  $\beta$ -клітин підтримується нормальний рівень толерантності до глюкози [2].

В основі патогенезу інсулінорезистентності лежать розлади функції внутрішньоклітинних білків-транспортів глюкози (GLUT), найважливішим з яких є GLUT4. Його експресія відбувається в скелетних м'язах, міокарді та жировій тканині. Інсулін, впливаючи на свої рецептори, активує транспортери глюкози і приводить до її проникнення з міжклітинного простору в цитоплазму інсулінозалежних клітин. Глюкозування або зменшення транслокації GLUT4 супроводжується інсулінорезистентністю з порушенням транспорту глюкози всередину цих клітин внаслідок змін функціональної активності внутрішньоклітинних транспортів, однак кількість інсуліну і самих рецепторів до нього може бути достатньою [3].

Фармакотерапія цукрового діабету 2 типу спрямована на посилення секреції інсуліну, зниження інсулінорезистентності. Фітотерапія ще до відкриття інсуліну та синтетичних цукрознижувальних засобів була і залишається потужним додатковим засобом терапії даного захворювання, оскільки комплексна схема лікування пов'язана з тим, що в рослинах оптимальна біодоступність на системному, органному і клітинному рівнях; в організмі фізіологічно закладена біохімічна здатність до засвоєння та ефективної утилізації проміжних і кінцевих продуктів метаболізму, що істотно знижує вірогідність кумуляції, органотропної, алергенної, токсичної дії [4, 5].

Мета дослідження – вивчити вплив фітокомпозиції на основі козлятника лікарського та галевіту на метаболічні зміни в щурів з інсулінорезистентністю, індукованою дексаметазоном.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Об'єкт дослідження – комбінована фітокомпозиція на основі сухих екстрактів козлятника лікарського, чорниці звичайної листя і таурину, а також її ліпосомальна форма з умовною назвою "Галевіт", які розробив на кафедрі управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського професор Т. А. Грошовий.

До складу досліджуваної стандартизованої фітокомпозиції та її ліпосомальної форми входили: сухий екстракт козлятника лікарського – 50 мг, сухий екстракт чорниці звичайної листя – 50 мг, таурин – 1,4 мг.

Досліджувані фітокомпозиції було стандартизовано за вмістом флавоноїдів.

Референс-фітозасіб "Арфа комбі" (ВАТ "Фармак", Україна, містить таурин – 178 мг, екстракт перикарпію квасолі – 178 мг, екстракт чорниці листя – 54 мг) вводили у дозі 150 мг/кг (дозу для тварин розраховували з використанням коефіцієнта видової стійкості).

Гіпоглікемічні та антидіабетичні властивості фітокомпозиції досліджували відповідно до методичних рекомендацій з експериментального вивчення нових гіпоглікемічних засобів [6].

Тварин утримували в стандартних умовах віварію Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Інсулінорезистентність викликали у тримісячних щурів-самців масою 180–200 г шляхом підшкірного щодобового введення дексаметазону ("KRKA", Словенія, 0,125 мг/кг) протягом 13-ти діб [6]. Фітозасоби вводили профілактично перорально щодобово в дозі 100 мг/кг за одну годину до ін'єкції дексаметазону; тварини контрольної групи отримували відповідний об'єм ізотонічного розчину.

Дослідження виконували на 40 білих нелінійних щурах-самцях, рандомізованих методом випадкової вибірки. Усіх піддослідних тварин було поділено на 5 груп: 1-ша – контрольна (К); 2-га – група контрольної патології (КП) (підшкірно вводили розчин дексаметазону); 3-тя – тварини, яким на тлі дексаметазону вводили фітокомпозицію на основі козлятника лікарського (ФККЛ); 4-та – тварини, яким вводили дексаметазон та проводили корекцію галевітом; 5-та – тварини, яким на тлі фруктози вводили препарат порівняння "Арфа комбі".

Евтаназію тварин у всіх експериментах проводили шляхом тотального кровопускання із серця на тлі тіопентал-натрієвого наркозу (60 мг/кг маси, інтраперитонеально) через 24 год після останнього введення засобу корекції.

Усі маніпуляції виконували при дотриманні принципів біоетики відповідно до положення Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes, Страсбург, 1986), Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" (від 15.12.2009 р. № 1759-VI) та Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах.

Стан вуглеводного обміну оцінювали за змінами рівня глікемії після проведення орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ) та за величиною інтегрального показника площі під глікемічними кривими – AUC<sub>glu</sub> (glicemic area under curve, AUC<sub>glu</sub> (ммоль/л·хв)), яку розраховували за допомогою пакета статистичних про-

грам STATISTICA 10.1; стан ліпідного обміну – за змінами вмісту холестеролу (ХС), загальних ліпідів, триацилгліцеролів (ТГ) крові, відповідні зміни ПОЛ/АОС – за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) і відновленого глутатіону (G-SH).

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Введення лабораторним тваринам дексаметазону викликало комплекс порушень, характерних для інсулінорезистентності. Так, у сироватці крові щурів спостерігали підвищення вмісту глюкози, рівня базальної глікемії, збільшення площі під глікемічними кривими, що можна пояснити зниженням утилізації глюкози периферичними тканинами внаслідок пригнічення дексаметазоном експресії транспортерів глюкози – GLUT1 та GLUT4 (рис. 1, табл.).

Найбільше і найстрімкіше зростання глікемії під час орального тесту толерантності до глюкози спостерігали у групі контрольної патології, в якій рівень глюкози через 30 та 60 хв достовірно збільшився, порівняно з показниками контрольної групи, на 200 і 153,5 % відповідно. На

120-й хвилині тесту рівень глюкози був нижчим від початкового на 55,7 % (рис. 1).

При проведенні ОТТГ відзначено суттєве порушення толерантності до глюкози у тварин групи контрольної патології, про що свідчили різке зростання в 3,3 раза рівня глюкози на 30-й хвилині та збереження її протягом усього тесту на рівні, що значно перевищував рівень контрольної групи щурів. Така динаміка глікемії у крові тварин групи контрольної патології протягом тесту відображала статистично достовірне збільшення AUC<sub>glu</sub> відносно контролю (табл.).

При тривалому введенні досліджуваних фітокомпозицій спостерігали відновлення толерантності до глюкози в щурів експериментальних груп. У тварин, яким вводили препарат порівняння “Арфа комбі” та ФККЛ, динамічні зміни рівня глікемії на тлі навантаження були практично тотожними, а площа під глікемічними кривими була достовірно меншою, ніж у щурів групи контрольної патології. Під дією фітокомпозиції “Галевіт” при проведенні ОТТГ у тварин з інсулінорезистентністю площа під глікемічними

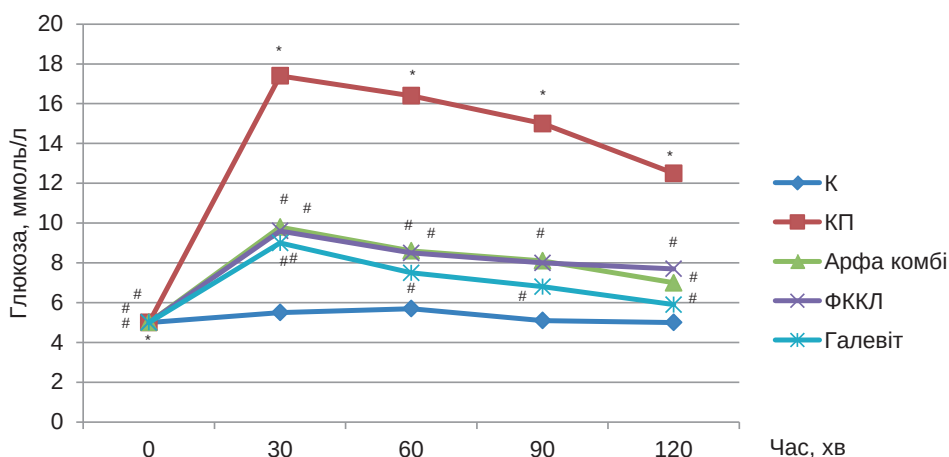


Рис. 1. Вплив фітокомпозиції на основі козлятника лікарського та галевіту на динаміку глікемії під час орального тесту толерантності до глюкози в щурів з інсулінорезистентністю, індукованою дексаметазоном (n=7).

Примітки:

- \* – p<0,05 порівняно з показниками тварин контрольної групи.
- # – p<0,05 порівняно з показниками групи тварин, яким вводили препарат “Арфа комбі”.

Таблиця – Вплив фітокомпозицій на зміну площі під глікемічними кривими при проведенні орального тесту толерантності до глюкози в щурів з інсулінорезистентністю, індукованою дексаметазоном (M±m, n=8)

Група тварин	AUC <sub>glu</sub> , ммоль/л·хв
Контрольна	721,21±26,47
Контрольна патологія (інсулінорезистентність)	1256,73±141,25*
ІР+арфа комбі	921,23±29,98***
ІР+ФККЛ	1019,20±53,09***
ІР+галевіт	873,32±40,22***

Примітки:

- \* – p<0,05 відносно контрольної групи.
- \*\* – p<0,05 відносно групи контрольної патології.
- \*\*\* – p<0,05 між групами тварин, які отримували фітокомпозицію на основі козлятника лікарського і галевіт.

ми кривими була найменшою і становила ( $873,32 \pm 40,22$ ) ммоль/л·хв, лише на 21,1 % ( $p < 0,05$ ) перевищуючи аналогічний показник контрольної групи (табл.).

Аналіз одержаних даних свідчить також про те, що, крім зазначених вище змін вуглеводного обміну, на тлі інтолерантності до вуглеводів у тварин групи контрольної патології розвивалася виражена дисліпідемія, яка характеризувалася достовірним підвищенням у крові тварин з інсулінорезистентністю вмісту ХС – на 49,2 %, загальних ліпідів – на 79,0 %, ТГ – на 84,2 % (рис. 2). Останнє може бути пов'язане з високим вмістом у чорниці листі ряду фенольних сполук, яким властива гіпоглікемічна та антиоксидантна дія. Механізм гіпоглікемічної дії поліфенолів пов'язаний з їх впливом на процес транспорту глюкози у клітину.

Головна роль у гіпоглікемічній дії екстракту чорниці листя належить міртіліну та неоміртіліну (так званий “рослинний інсулін”), що являють собою суміш ефірів дельвінідину і мальвінідину, які підвищують чутливість клітин до інсуліну [7]. Доведено здатність антоціанів чорниці знижувати чутливість клітин до інсуліну в мишей завдяки AMP-активованій протеїнкіназі, що є регулятором процесів  $\beta$ -окиснення жирних кислот і регулятором транспортера глюкози – GLUT4, а гіпоглікемічний ефект екстракту козлятника лікарського зумовлений наявністю фітолу, етилового естеру кислоти пальмітинової, фітостеролів (кампестеролу і стигмастеролу),  $\alpha$ -амірину, похідними хіназоліну або їх синергічною дією. Згідно з літературними даними, основними діючими компонентами сухого екстракту козлятника лікарського є фітол, етиловий ефір кислоти пальмітинової, фітостероли (кампестерол і стигмастерол) і  $\alpha$ -амірин. Фітол,

шляхом активації RXR-рецепторів (retinoid X receptor), призводить до посилення експресії гена GLUT2 та мРНК глюкокінази і здатний зменшувати прояви інсулінорезистентності, регулюючи метаболічні розлади, може впливати на профіль глюкози, знижуючи глюконеогенез і пригнічуючи її синтез у печінці, а також мобілізує ліпіди м'язів, спричиняє підвищення їх чутливості до інсуліну [8], фітостероли пригнічують адсорбцію холестеролу.

Дані показники вказують на активацію ліполізу в жировій тканині та порушення утилізації ліпідів у печінці, що може бути одним із чинників розвитку інсулінорезистентності [9]. Водночас на тлі профілактичного застосування фітозасобу “Арфа комбі” рівень ХС у крові тварин з інсулінорезистентністю зростає лише на 39,9 %, загальних ліпідів – на 57,1 %, ТГ – на 69,8 % ( $p < 0,05$ ). При профілактичному використанні ФККЛ рівень ХС на тлі інсулінорезистентності збільшувався на 40,7 %, загальних ліпідів – на 50,0 %, ТГ – на 46,1 % ( $p < 0,05$ ). Водночас у тварин, які отримували галевіт, вміст ХС у крові підвищувався тільки на 23,7 %, загальних ліпідів – на 43,0 %, ТГ – на 23,2 % ( $p < 0,05$ ). При цьому за ефективністю корекції вмісту холестеролу і триацилгліцеролів галевіт статистично переважав захисний вплив ФККЛ, що пов'язано із самостійними гіпохолестеринемічними та гіполіпідемічними властивостями ліпосом, які здатні посилювати відповідні фармакологічні ефекти діючих речовин, що входять до складу даної фітокомпозиції.

Результати наших досліджень вказують на можливість позитивного впливу фітокомпозицій на баланс показників оксидантно-антиоксидантної системи організму при зазначеній патології. Зокрема, у тварин з інсулінорезистентністю, ін-

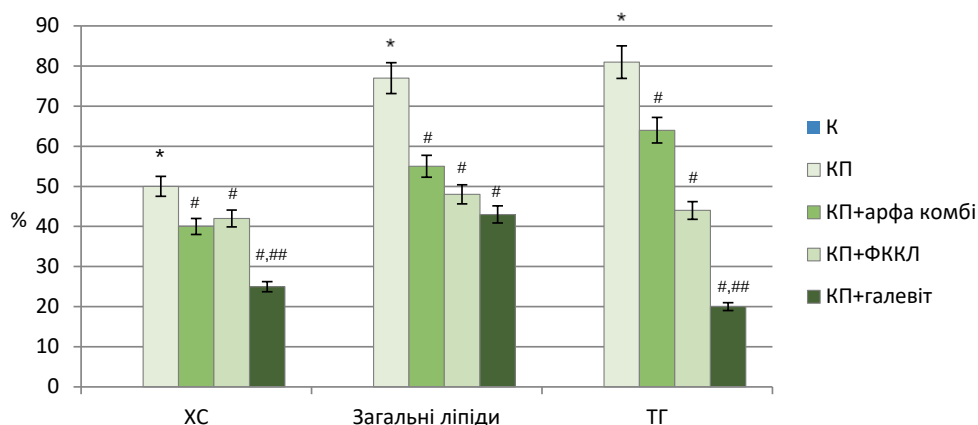


Рис. 2. Порівняльний вплив фітокомпозицій на показники ліпідного обміну в щурів з інсулінорезистентністю, індукованою дексаметазоном (%).

Примітки:

1. \* –  $p < 0,05$  відносно контрольної групи.

2. # –  $p < 0,05$  відносно групи контрольної патології.

3. ### –  $p < 0,05$  між групами тварин, які отримували фітокомпозицію на основі козлятника лікарського і галевіт.

дукованою дексаметазоном, вміст ТБК-АП у печінці підвищувався на 92 %, тоді як рівень G-SH знижувався на 25 % порівняно з контрольною групою, що свідчило про активацію процесів ліпопероксидації та зменшення внутрішньоклітинних резервів однієї з найвагоміших складових неферментної ланки антиоксидантного захисту – відновленого глутатіону (рис. 3).

Згідно з отриманими результатами, в щурів із змодельованою інсулінорезистентністю при профілактичному введенні фітозасобу “Арфа комбі” вміст ТБК-АП у гомогенаті печінки знижувався, відповідно до нелікованої групи тварин, на 25 % ( $p < 0,05$ ), під впливом ФККЛ – на 31 % ( $p < 0,05$ ), під впливом галевіту – на 35 % ( $p < 0,05$ ). Профілактичне застосування фітозасобів при інсулінорезистентності сприяло збереженню внутрішньоклітинних резервів G-SH, рівень якого за умов експерименту під впливом арфа комбі зменшувався лише на 8,1 % ( $p > 0,05$ ). Під час фітокорекції інсулінорезистентних тварин ФККЛ вміст G-SH у гомогенатах їх печінки збільшувався на 8,1 % ( $p < 0,05$ ), а під впливом терапії галевітом він не тільки не знижувався, а навпаки, зростав порівняно з контрольною групою – на 17,2 % ( $p < 0,05$ ).

Більші захисні властивості галевіту, порівняно з ФККЛ і фітозасобом “Арфа комбі”, ймовірно, можна пояснити швидшим внутрішньоклітинним надходженням цієї фітокомпозиції, збільшеною тривалістю дії, оскільки ліпосомальна форма є ефективнішою за рахунок здатності ліпосом захищати сухі екстракти від ендогенної деградації, створення депо препарату, спрямованої органотропної дії, а також завдяки лікувальним гепатопротекторним властивостям самих ліпосом.

Отже, на підставі отриманих результатів досліджень можна зробити висновок, що за умов експериментальної дексаметазоніндукованої інсулінорезистентності у тварин досліджувані фітокомпозиції з різною ефективністю здатні запобігати порушенням вуглеводного і ліпідного обміну, коригувати порушення оксидантно-антиоксидантного балансу в тканинах організму шляхом збереження природних резервів внутрішньоклітинного антиоксиданту – відновленого глутатіону, що сприяє зменшенню проявів ІР і толерантності до глюкози в ОТТГ. При цьому профілактичне застосування ліпосомальної форми фітокомпозиції “Галевіт” при ІР, з огляду на вищу ефективність захисного впливу, є більш доцільним.

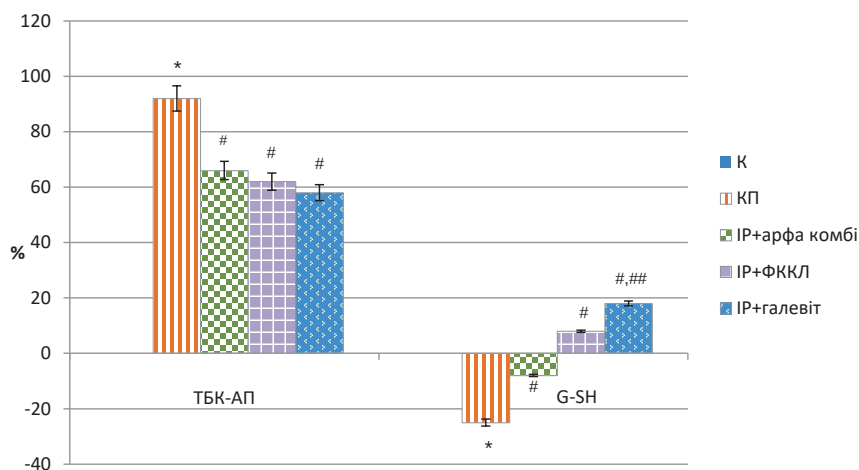


Рис. 3. Зміна вмісту ТБК-активних продуктів і відновленого глутатіону в гомогенатах печінки щурів з інсулінорезистентністю (у % відхилення від показників контрольної групи) на тлі профілактичного введення фітокомпозицій протягом 2-х тижнів.

Примітки:

1. \* –  $p < 0,05$  відносно контрольної групи.
2. # –  $p < 0,05$  відносно групи контрольної патології.
3. ### –  $p < 0,05$  між групами тварин, які отримували фітокомпозицію на основі козлятника лікарського і галевіту.

**ВИСНОВКИ.** За умов експериментальної дексаметазоніндукованої інсулінорезистентності у тварин розвивається інтолерантність до глюкози, в крові підвищується рівень холестеролу – на 58 %, триацилгліцеролів – у 3,2 раза, ТБК-активних продуктів – у 1,7 раза на тлі зменшення резервів відновленого глутатіону – у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ). Досліджувані фітокомпозиції з різною

ефективністю зменшують вираження постпрандіальної гіперглікемії, запобігають порушенням вуглеводного і ліпідного обміну, коригують порушення оксидантно-антиоксидантного балансу в тканинах організму шляхом збереження природних резервів відновленого глутатіону, що сприяє зменшенню проявів інсулінорезистентності й толерантності до глюкози в оральному тесті



толерантності до глюкози. При цьому профілактичне застосування ліпосомальної форми фіто-

композиції "Галевіт" за умов інсулінорезистентності, з огляду на вищу ефективність захисного впливу, є більш доцільним.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ткаченко В. І. Сучасні підходи до лікування цукрового діабету 2-го типу в практиці сімейного лікаря / В. І. Ткаченко, Н. В. Видиборець, О. К. Бондар // Ліки України. – 2014. – № 2 (178). – С. 38–42.
2. Мисникова И. В. Новый подход к проведению скрининга для выявления ранних нарушений углеводного обмена / И. В. Мисникова, А. В. Древаль, И. А. Барсуков // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 1. – С. 80–85.
3. Шварц В. Воспаление как фактор патогенеза инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа: обзор / В. Шварц // Терапевт. арх. – 2009. – № 10. – С. 74–80.
4. Новіков В. П. Фітозасоби в лікуванні цукрового діабету (огляд літератури) / В. П. Новіков, Р. Т. Конечна, Н. Є. Стадницька // Фітотерапія. Часопис. – 2007. – № 3. – С. 9–15.
5. Рибак В. А. Експериментальне дослідження гіпоглікемічної активності рослинних екстрактів /

В. А. Рибак, Л. М. Малоштан // Укр. біофармац. журн. – 2013. – № 6 (29). – С. 42–45.

6. Полторак В. В. Експериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / В. В. Полторак, Н. І. Горбенко ; за ред. О. В. Стефанова. – К., 2001. – С. 396–408.

7. Влияние экстракта листьев черники на показатели развития экспериментального сахарного диабета 2 типа / А. Л. Загайко, Е. И. Войтенко, В. П. Филимоненко [и др.] // Укр. биофармац. журн. – 2015. – № 1. – С. 43–46

8. Чекман І. С. Флавоноїди – клініко-фармакологічний аспект / І. С. Чекман // Фітотерапія в Україні. – 2000. – № 2. – С. 3–5.

9. Хворостінка В. М. Патогенетичні аспекти уражень печінки у хворих на цукровий діабет / В. М. Хворостінка, Т. А. Моїсеєнко // Врч. практика. – 2002. – № 3. – С. 61–65.

## REFERENCES

1. Tkachenko, V.I., Vydyborets, N.V., & Bondar, O.K. (2014). Suchasni pidkhody do likuvannia tsukrovoho diabetu 2-ho typu v praktytsi simeinoho likaria [Modern approaches to the treatment of type 2 diabetes in the practice of family physician]. *Liky Ukrainy – Drugs of Ukraine*, 2 (178), 38-42 [in Ukrainian].
2. Misnikova, I.V., Dreval, A.V., & Barsukov, I.A. (2011). Novyy pokhod k provedeniyu skryninga dlya vyavleniya rannikh narusheniuy uglevodnogo obmena [New approach to screening to detect early violations of carbohydrate metabolism]. *Probl. Endokrinologii – Problems of Endocrinology*, 57 (1), 80-85 [in Russian].
3. Shvarts, V. (2009). Vospaleniye kak faktor patogeneza insulinorezistentnosti i sakharnogo diabeta 2-go tipa: obzor [Inflammation as a factor in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: a review]. *Terapevt. arkh. – Therapeutic Achieve*, 81 (10), 74-80 [in Russian].
4. Novikov, V.P., Konechna, R.T., & Stadnytska, N.Ye. (2007). Fitozasoby v likuvanni tsukrovoho diabeta: (ohliad literatury) [Phytomedications in the treatment of diabetes: (review of literature)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Bulletin*, 3, 9-15 [in Ukrainian].
5. Rybak, V.A., & Maloshtan, L.M. Eksperymentalne doslidzhennia hipohlikemichnoi aktyvnosti roslynnykh ekstraktiv [Experimental study of hypoglycemic activity

of plant extracts]. *Ukr. biofarmats. zhurn. – Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, 6 (29), 42-45 [in Ukrainian].

6. Poltorak, V.V., & Horbenko, N.I. (2001). Eksperymentalne vyvchennia novykh hipohlikemichnykh zasobiv. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv. Metodychni rekomendatsii [Experimental study of new hypoglycemic agents. Preclinical studies of drugs. Guidelines]. Stefanov, O.V. (Ed.). Kyiv [in Ukrainian].

7. Zagayko, A.L., Voytenko, Ye.I., & Filimonenko, V.P. (2015). Vliyaniye ekstrakta listyev cherniki na pokazateli razvitiya eksperimentalnogo sakharnogo diabeta 2 tipa Ukrainskiy biofarmatsevticheskiy zhurnal [The effect of bilberry leaf extract on the development of experimental type 2 diabetes mellitus]. *Ukrainskiy biofarmatsevticheskiy zhurnal – Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, 1, 43-46 [in Russian].

8. Chekman, I.S. (2000). Flavonoidy – kliniko-farmakologichnyi aspekt [Flavonoids – clinical and pharmacological aspect]. *Fitoterapiia v Ukraini – Phytotherapy in Ukraine*, 2, 3-5 [in Ukrainian].

9. Khvorostinka, V.M., & Moiseienko, T.A. (2002). Patohenetychni aspekty urazhen pechinky u khvorykh na tsukrovyy diabet [Pathogenetic aspects of liver damage in patients with diabetes mellitus]. *Vrachebnaya praktika – Doctor's Practice*, 3, 61-65 [in Ukrainian].

## ВЛИЯНИЕ ФИТОКОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ КОЗЛЯТНИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО И ГАЛЕВИТА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ

### Резюме

**Вступление.** В Украине и мире сахарный диабет 2 типа – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, характеризующихся нарушением метаболизма, инсулинорезистентностью и относительной недостаточностью инсулина. Главная цель лечения данного заболевания – сохранение функции  $\beta$ -клеток и уменьшение инсулинорезистентности.

**Цель исследования** – изучить влияние фитокомпозиции на основе козлятника лекарственного и галевита на метаболические изменения у крыс с инсулинорезистентностью, индуцированной дексаметазоном.

**Методы исследования.** Экспериментальные исследования выполняли на белых нелинейных крысах-самцах путем подкожного ежесуточного введения дексаметазона ("KRKA", Словения, 0,125 мг/кг) в течение 13-ти суток. Фитосредства вводили профилактически перорально ежесуточно за один час до инъекции дексаметазона; животные контрольной группы получали соответствующий объем изотонического раствора. Состояние углеводного обмена оценивали по изменениям уровня гликемии после проведения орального теста толерантности к глюкозе и по величине интегрального показателя площади под гликемическими кривыми – AUC<sub>glu</sub> (glycemic area under curve, AUC<sub>glu</sub> (ммоль/л·мин)); состояние липидного обмена – по изменениям содержания холестерина, общих липидов, триацилглицеролов крови; изменения оксидантно-антиоксидантного состояния – по содержанию ТБК-активных продуктов и восстановленного глутатиона.

**Результаты и обсуждение.** Введение лабораторным животным дексаметазона вызвало повышение уровня глюкозы, базальной гликемии, увеличение площади под гликемическими кривыми в сыворотке крови крыс. При длительном введении исследуемых фитокомпозиций наблюдали восстановление толерантности к глюкозе у крыс экспериментальных групп. У животных, которым вводили препарат сравнения "Арфа комби" и фитокомпозицию на основе козлятника лекарственного, отмечали, что на фоне глюкозной нагрузки уровень гликемии был практически тождественным, а площадь под гликемическими кривыми была достоверно меньше по сравнению с группой контрольной патологии. У животных контрольной группы наблюдали дислипидемию, что указывало на активацию липолиза в жировой ткани и нарушения утилизации липидов в печени. При применении галевита содержание холестерина и триацилглицеролов снижалось по сравнению с использованием фитокомпозиции на основе козлятника лекарственного, что связано с самостоятельными гипохолестеринемическими и гиполлипидемическими свойствами липосом. Результаты проведенных исследований указывают на возможность положительного влияния фитокомпозиций на баланс показателей оксидантно-антиоксидантной системы организма в условиях отмеченной патологии.

**Вывод.** При экспериментальной дексаметазониндуцированной инсулинорезистентности у животных исследуемые фитокомпозиции способны предотвращать нарушения углеводного и липидного обмена, корректировать нарушения оксидантно-антиоксидантного баланса в тканях организма путем сохранения природных резервов внутриклеточного антиоксиданта – восстановленного глутатиона, что способствует уменьшению проявлений инсулинорезистентности и толерантности к глюкозе в оральном тесте толерантности к глюкозе.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инсулинорезистентность; козлятник лекарственный; черника обыкновенная; таурин; галевит; фармакологическая коррекция.

## EFFECT OF PHYTO-COMPOSITION ON THE GOAT'S-RUE AND HALEVIT ON METABOLIC CHANGES IN ANIMALS WITH DEXAMETHASONE-INDUCED INSULIN RESISTANCE

### Summary

**Introduction.** In Ukraine and in the world, type 2 diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases characterized by metabolic disorders, insulin resistance and relative insufficiency of insulin. The main purpose of the treatment of this disease is to preserve the function of  $\beta$ -cells and reduce insulin resistance.

**The aim of the study** – to investigate the effect of the phyto-composition of the goat's-rue and Halevit on metabolic changes in insulin resistance rats, induced by dexamethasone.

**Research Methods.** The research object is the phyto-composition of the dry extract *Galega officinalis* L, blueberries and taurine, as well as its liposomal form under the conditional name Halevit. The investigated phyto-compositions standardized for the content of flavonoids. Another medicine is Arfa combi. The study was conducted on white rats. The prevalence level was assessed with changes in glycaemia levels after an oral glucose tolerance test, and the lipid metabolism status was assessed for changes in cholesterol by the value of the integral index of the area under the glycemic curve – AUCglu (glycemic area under curve, AUCglu, mmol/L×X), common lipids and triglycerides, the corresponding changes in the LP / AOS system were evaluated with the content of TBA-AP and G-SH.

**Results and Discussion.** Investigation of metabolite-tropic effects of phyto-compositions on the models of insulin resistance induced by dexamethasone showed that the application of Halevit also leads to more effective improvement of practically all investigated parameters of carbohydrate and lipid metabolism, balance of parameters of oxidant-antioxidant system as compared to the equivalent ones in the group of animals treated by reference phytopreparation Arfa combi and goat's-rue phyto-composition. This herbal remedy more effectively corrected the level of glycemia at oral glucose tolerance test in animals with insulin resistance. At the same time, the dynamics of glycemia at glucose challenge in those animals was not significantly different from those of the control group. In animals with insulin resistance there was a pronounced dyslipidemia characterized by an increased level of total lipids, cholesterol and triglycerides, which may be due to the activation of lipolysis in adipose tissue and disorder of lipids utilization in liver. Investigated phytopreparations in experimental insulin resistance caused a distinct hypolipidemic and hypocholesteremic activity.

**Conclusion.** Under conditions of experimental dexamethasone-induced insulin resistance in animals, the phyto-compositions tested are capable of preventing carbohydrate and lipid metabolism disorders, correcting the disturbances of the oxidant-antioxidant balance in the tissues of the body by preserving the natural reserves of the intracellular antioxidant – reduced glutathione, which contributes to reducing the manifestations of insulin resistance and glucose tolerance in oral glucose tolerance test.

KEY WORDS: insulin resistance; goat's rue; blueberry; taurine; Halevit; pharmacologic correction.

Отримано 17.10.18

Адреса для листування: Х. І. Курило, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: kurylokh@tdmu.edu.ua.