

УДК 615.322:615.451.1:616.379

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-1-21>

Валентина ЧІКІТКІНА

кандидат біологічних наук, доцент кафедри нормальної та патологічної фізіології,
Національний фармацевтичний університет, valentina.chikitkina@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8277-0388

SCOPUS: 7801665513

Марія ТАНСЬКА

аспірантка кафедри нормальної та патологічної фізіології,
Національний фармацевтичний університет, patology@nuph.edu.ua

ORCID: 0000-0002-9574-9713

СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ДІЇ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ЖУРАВЛИНИ ВЕЛИКОПЛІДНОЇ ТА АМІНОКИСЛОТ

Постановка проблеми. Цукровий діабет сьогодні є однією з основних медико-соціальних проблем у світі й в Україні. Понад 90% складають пацієнти з ЦД 2 типу, лікування якого повинно бути орієнтованим на патофізіологічні механізми розвитку, комплексним, впливати на метаболічні порушення, які призводять до розвитку тяжких хронічних інвалідизуючих ускладнень.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Перспективним напрямком є розробка комбінованих засобів на основі рослинної сировини з додаванням амінокислот, які можуть бути ефективними як монопрепарати, і у комплексній терапії разом з гіпоглікемічними засобами. Листя журавлини великоплідної (*Vaccinium macrocarpon*) є джерелом цінних біологічно активних речовин. Амінокислоти L-аргінін, таурин і гліцин проявляють низку біологічних ефектів, необхідних для протидіабетичної терапії.

Формулювання мети статті. Метою даної роботи було скринінгове дослідження гіпоглікемічної дії фітокомпозиції на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот L-аргініну, таурину та гліцину.

Виклад основного матеріалу. Скринінгове дослідження гіпоглікемічної дії проведено на нормоглікемічних щурах та щурах з порушеною толерантністю до глюкози, викликаної підшкірними ін'єкціями глюкокортикоїду дексаметазону. Як препарати порівняння використовували збір «Арфазетин» і таблетки метформіну. Гіпоглікемічну дію фітокомпозиції визначали за динамікою глюкози під час проведення орального тесту толерантності до глюкози та площами під глікемічними кривими. За умов застосування фітокомпозиції у нормоглікемічних щурів протягом 14 днів її гіпоглікемічна дія починає достовірно проявлятися у дозі 100 мг/кг та залишається стабільно однаковою при застосуванні вищої дози – 125 мг/кг. На моделі порушеної толерантності до глюкози фітокомпозиція в дозах 100 та 125 мг/кг проявляє виражену антигіперглікемічну дію, за якою перевершує протидіабетичний фітозбір «Арфазетин» і не поступається таблеткам метформіну. Оскільки фітокомпозиція в дозах 100 і 125 мг/кг показала практично однакове пригнічення гіперглікемії, у подальших дослідженнях доцільним є застосування дози 100 мг/кг як умовнотерапевтичної.

Висновки. У результаті фармакологічного скринінгу за умов застосування фітокомпозиції на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот у нормоглікемічних щурів та тварин з порушеною толерантністю до глюкози під час проведення орального тесту толерантності до глюкози встановлена умовнотерапевтична доза 100 мг/кг, яка спричиняє виражений достовірний антигіперглікемічний ефект. За виразністю антигіперглікемічної дії фітокомпозиція у дозі 100 мг/кг не поступається метформіну та достовірно перевершує в 1,4 рази ефект фітозбору «Арфазетин». Отримані результати є підставою для поглибленого вивчення фітокомпозиції у дозі 100 мг/кг як протидіабетичного засобу.

Ключові слова: екстракт з листя журавлини великоплідної, амінокислоти, фітокомпозиція, скринінг, гіпоглікемічна та антигіперглікемічна дія.

Valentina Chikitkina, Mariia Tanska. SCREENING STUDIES OF THE HYPOGLYCEMIC EFFECT OF A PHYTOCOMPOSITION BASED ON POLYPHENOLIC EXTRACT FROM CRANBERRY LEAVES AND AMINO ACIDS

Formulation of the problem. Diabetes mellitus today is one of the main medical and social problems in the world and in Ukraine. More than 90% are patients with type 2 diabetes, the treatment of which should be focused on the pathophysiological mechanisms of development, complex, affecting metabolic disorders that lead to the development of severe chronic disabling complications.

Analysis of recent research and publications. A promising direction is the development of combined products based on plant materials with the addition of amino acids, which can be effective as mono drugs and in complex therapy together with hypoglycemic agents. Cranberry leaves (*Vaccinium macrocarpon*) are a source of valuable biologically active substances. The amino acids L-arginine, taurine and glycine have a number of biological effects necessary for antidiabetic therapy.

Formulation of the aim of the article. The aim of this work was to screen the hypoglycemic effect of a phytocomposition based on a polyphenolic extract from the leaves of *Cranesbillus americana* and the amino acids L-arginine, taurine and glycine.

Presentation of the main research material. A screening study of hypoglycemic action was performed on normoglycemic rats and rats with impaired glucose tolerance caused by subcutaneous injections of the glucocorticoid dexamethasone. Arfazetin and metformin tablets were used as comparison drugs. The hypoglycemic effect of the phytocomposition was determined by the

dynamics of glucose during the oral glucose tolerance test and the areas under the glycemic curves. When the phytocomposition was administered to normoglycemic rats for 14 days, its hypoglycemic effect began to manifest itself reliably at a dose of 100 mg/kg and remained stable at a higher dose of 125 mg/kg. On the model of impaired glucose tolerance, the phytocomposition at doses of 100 and 125 mg/kg exhibits a pronounced antihyperglycemic effect, which is superior to the antidiabetic phytocompound "Arfazetin" and not inferior to metformin tablets. Since the phytocomposition in doses of 100 and 125 mg/kg showed almost the same suppression of hyperglycemia, it is advisable to use a dose of 100 mg/kg as a conditionally therapeutic dose in further studies.

Conclusions. As a result of pharmacological screening, a conditionally therapeutic dose of 100 mg/kg was established in normoglycemic rats and animals with impaired glucose tolerance during the oral glucose tolerance test, which causes a pronounced and reliable antihyperglycemic effect, when using a phytocomposition based on a polyphenolic extract from the leaves of cranberry large-fruited and amino acids. In terms of the severity of antihyperglycemic action, the phytocomposition at a dose of 100 mg/kg is not inferior to metformin and significantly exceeds the effect of the phytocollection "Arfazetin" by 1.4 times. The results obtained are the basis for an in-depth study of the phytocomposition at a dose of 100 mg/kg as an antidiabetic agent.

Key words: cranberry large-fruited leaf extract, amino acids, phytocomposition, screening, hypoglycemic and antihyperglycemic effects.

Постановка проблеми. Цукровий діабет (ЦД) сьогодні є однією з основних медико-соціальних проблем у світі й в Україні, яка досягла загрозливих масштабів. В 10-му виданні Атласу з діабету Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation (IDF) захворювання віднесли до «пандемії безпрецедентного масштабу», оскільки у всьому світі більше ніж один з 10 дорослих на цей час живе з діабетом. З 2000 року поширеність діабету серед дорослих у віці 20-79 років збільшилася в 3 рази, з приблизно 151 мільйона (4,6% світового населення на той час) до 537 мільйонів (10,5%). За прогнозами IDF до 2030 року на діабет хворітимуть 643 мільйони людей (11,3% населення), якщо ж зазначена тенденція збережеться, ця цифра до 2045 року досягне 783 мільйонів (12,2%) [7].

Серед хворих понад 90% складають пацієнти з ЦД 2 типу, ключовими ланками патогенезу якого є інсулінорезистентність (ІР) та дисфункція β-клітин підшлункової залози [11]. Тому лікування ЦД 2 повинно бути орієнтованим на патофізіологічні механізми розвитку, комплексним, впливати на метаболічні порушення, які призводять до розвитку тяжких хронічних інвалідизуючих ускладнень. Вказане зумовлює пошук нових альтернативних підходів, наприклад, створення мультимодальних препаратів на основі комбінації ліганд, які чинять дію на різні ланки патогенезу такої складних мультифакторіальної патології як діабет [5].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. У цьому аспекті перспективним напрямком є розробка комбінованих засобів на основі рослинної сировини з додаванням важливих для організму амінокислот, які можуть бути ефективними і як монопрепарати, і у комплексній терапії разом з гіпоглікемічними засобами.

На цей час в Національному фармацевтичному університеті під керівництвом професора О. М. Кошового розроблено фітокомпозицію на основі сухого спиртового поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної (*Vaccinium macrocarpon*) з додаванням амінокислот L-аргініну, таурину та гліцину.

Обґрунтуванням створення даного засобу стала наявність в Україні ресурсної бази листя журавлини великоплідної (*Vaccinium macrocarpon*), яке, як і плоди рослини, є джерелом цінних біологічно активних речовин [2; 8]. Раніше проведеними дослідженнями автори показали, що поєднання біологічно активних компонентів екстракту з листя журавлини та амінокислот (аргінін, аспарагінова кислота, гліцин, гістидин, таурин і валін) посилює гепатопротекторні властивості, які засновані на антиоксидантній дії досліджуваних композицій [12].

Умовно незамінна амінокислота L-аргінін та замінні таурин і гліцин, які включено до складу фітокомпозиції, проявляють низку біологічних ефектів, необхідних для протидіабетичної терапії.

L-аргінін бере участь у великій кількості клітинних процесів, порушення яких доведено при ЦД. Так, з дефіцитом L-аргініну пов'язане ожиріння, навіть за відсутності метаболічного синдрому, тоді як харчові добавки з L-аргініном зменшують ожиріння та ІР на стадії переддіабету. L-аргінін виступає субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах, який відповідає за релаксацію гладких м'язів і необхідний для зниження артеріального тиску. На фоні дефіциту NO у хворих з ЦД існує більший ризик розвитку діабетичної нейропатії, яка може проявлятися на стадії порушеної толерантності до глюкози [3; 9].

Таурин має різні біологічні ефекти, що спрямовані на підтримання фізіологічного гомеостазу, включно з антиоксидантною дією, модуляцією іонного транспорту, регуляцією нейротрансмітерів і кон'югацією жовчних кислот. Відомо, що виникнення діабету пов'язане з низькою біодоступністю таурину, який відіграє вирішальну роль у нормальному функціонуванні β-клітин, антиоксидантному та протизапальному ефекті. Взаємозв'язок між ожирінням, ІР, дисфункцією β-клітин та ЦД 2 типу складний і переплетений. Таурин може відігравати роль у полегшенні цих метаболічних порушень різними шляхами [4].

Амінокислоту гліцин деякі автори вважають предиктором розвитку ІР та діабету 2 типу, оскільки

ки доведено зворотний зв'язок між його зниженою концентрацією в крові і виникненням патології. Можливими мішенями впливу гліцину розглядають каскад біохімічних реакцій, пов'язаних із синтезом активних форм кисню і процеси порушення мікроциркуляції [10].

Отже, вищезазначене свідчить про потенційні протидіабетичні властивості нової фітокомпозиції та доцільність вивчення її фармакологічних властивостей.

Формулювання мети статті. Метою даної роботи було скринінгове дослідження гіпоглікемічної дії фітокомпозиції на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот L-аргініну, таурину та гліцину.

Виклад основного матеріалу. Дослідження проведено на білих безпородних щурах масою 180-210 г, які утримувались в розпліднику віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ згідно з положеннями «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями (Страсбург, 1986 р. зі змінами, внесеними в 1998 р.), «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Directive 2010/63/EU of European Parliament and Council on the protection of animals used for scientific purposes та закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV від 21.02.2006 р. Тварин утримували відповідно до діючих правил в умовах віварію за температури повітря в приміщенні 21-24°C, вологості не більше 60-70%, на стандартному харчуванні та воді – *ad libitum*.

Експерименти проводили порівняно з вітчизняним гіпоглікемічним засобом фітозбором «Арфазетин» (ПрАТ «Ліктрави») та антидіабетичним препаратом з групи бігуанідів – таблетками метформіну САНДОЗ® (Лек С. А., Польща). Арфазетин застосовували у вигляді настою дозою 16 мл/кг маси. Доза метформіну розрахована виходячи з середньої добової дози для людини (1000 мг/день) і склала для щурів 60 мг/кг.

На першому етапі визначали умовнотерапевтичну дозу фітокомпозиції на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот L-аргініну, таурину та гліцину (далі – фітокомпозиції) за гіпоглікемічною дією на інтактних нормоглікемічних щурах за умови орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ), який показує рівень постпрандіальної глюкози крові та швидкість її утилізації тканинами [1]. Досліджувані засоби у вигляді водної суспензії вводили щодня одноразово внутрішньошлунково протягом 14-ти днів, останнє уведення здійснювали за одну годину до глюкозного навантаження. Контрольні

тварини отримували еквівалентну кількість питної води.

Враховуючи результати вивчення гепатопротекторних властивостей комбінації екстракту з листя журавлини та амінокислот, для скринінгового дослідження фітокомпозиції було обрано дози 25, 50, 75, 100 і 125 мг/кг [12].

Тварини були розподілені на такі групи: 1 – позитивний контроль (глюкоза); 2-6 – групи щурів, які отримували фітокомпозицію у дозах 25, 50, 75, 100 і 125 мг/кг; 7 – група щурів, яким вводили збір «Арфазетин» у дозі 16 мл/кг; 8 – група щурів, яким вводили таблетки метформін дозою 60 мг/кг.

На 14-й день проводили ОТТГ, для чого щурам після нічного голодування (16-18 годин) вводили внутрішньошлунково розчин глюкози в дозі 3 г/кг. Проби крові для визначення рівня глюкози відбирали з хвостової вени до та через 30, 60, 120 хвилин після навантаження глюкозою [1].

Рівень глюкози у крові тварин визначали глюкозооксидазним методом з використанням наборів хімічних реактивів «Д-глюкоза», виробництва «Філісіт-Діагностика» (Україна). Про гіпоглікемічну активність свідчила здатність засобів знижувати рівень глікемії на 30-й хвилині ОТТГ (у час максимального підйому рівня глюкози у крові експериментальних щурів у відповідь на пероральне вуглеводне навантаження). Крім того, за результатами розраховували величину інтегрального показника площини під глікемічними кривими (glucemic area under curve, AUC_{glu}) (ммоль/л·хв), з використанням пакета статистичних програм «MedCalc, v. 9.3.7.0».

Для підтвердження ефективності антигіперглікемічної дії та уточнення умовнотерапевтичної дози фітокомпозиції використовували модель порушеної толерантності до глюкози у 3-місячних щурів, яку моделювали за допомогою дексаметазону [1, 6]. Дексаметазон (Дексаметазон-KRKA, таблетки, 0,5 мг, виробництва KRKA, Словенія) вводили підшкірно дозою 0,125 мг/кг протягом 13 діб. Досліджувані засоби вводили щодня за одну годину до ін'єкції дексаметазону. Враховуючи результати попереднього експерименту для вивчення фітокомпозиції обрали дози 75, 100 і 125 мг/кг. Тварини були розподілені на такі групи: 1 – інтактний контроль (ІК); 2 – контрольна патологія (КП); 3-5 – групи щурів, які отримували фітокомпозицію у дозах 75, 100 і 125 мг/кг; 6 – група щурів, яким вводили збір «Арфазетин» у дозі 16 мл/кг; 7 – група щурів, яким вводили таблетки метформін у дозі 60 мг/кг.

На 14-й день у тварин вимірювали базальну глікемію та проводили ОТТГ. Гіпоглікемічну активність фітокомпозиції при проведенні ОТТГ оцінювали за здатністю досліджуваних засобів знижувати гіперглікемію та інтегральним показником глікемії – площею під глікемічними кривими.

Отримані експериментальні дані обробляли за допомогою стандартного пакету статистичних програм «Statistica 6,0, відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Як свідчать отримані результати на першому етапі дослідження внутрішньошлункове введення глюкози щурам групи позитивного контролю викликало максимальне статистично значуще підвищення рівня ендогенної глюкози на 30-й хвилині (пік гіперглікемії) ОТТГ в 2,2 рази ($p < 0,001$) відносно вихідних даних. У подальші терміни спостереження впродовж 2-х годин у тварин цієї групи відзначали поступове зниження рівня глюкози у крові. Так, на 60-й хвилині реєстрували достовірне зменшення гіперглікемії на 33,9% ($p < 0,001$) порівняно з 30-ю хвилиною тестування, через 120 хвилин – нормалізацію глікемії до вихідних даних (табл. 1).

У групах тварин, які отримували фітокомпозицію виявлено дозозалежний гіпоглікемічний ефект різного ступеня вираженості в усіх досліджуваних дозах.

Зокрема, при застосуванні фітокомпозиції в дозах 25, 50 і 75 мг/кг встановлено тільки позитивну тенденцію до зниження рівня глюкози в крові порівняно з позитивним контролем через 30 хвилин після вуглеводного навантаження на 7,1%, 12,9%, 14,5% відповідно. Аналогічну динаміку спостерігали на 60-й хвилині спостереження (табл. 1). Порівнюючи значення площі під глікемічними кривими при введенні фітокомпозиції в дозах 25 та 50 мг/кг з групою позитивного контролю статистично значущих відмінностей не виявлено. Рівень AUCglu у групі тварин, що отримували комбінований засіб в дозі 75 мг/кг був достовірно меншим за показник

позитивного контролю, проте поступався за виразністю таблеткам метформіну на 15,5% ($p < 0,05$) (рис. 1).

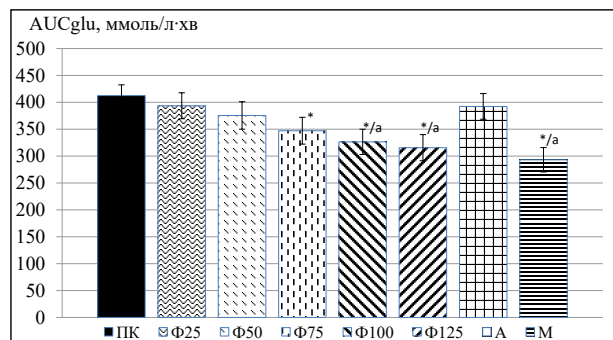


Рис. 1. Вплив фітокомпозиції на площі під глікемічними кривими під час ОТТГ після 14-денного введення нормоглікемічним щурам ($M \pm m$, $n = 7$). ПК – позитивний контроль; Ф25, Ф50, Ф75, Ф100, Ф125 – фітокомпозиція в дозах 25, 50, 75, 100 і 125 мг/кг; А – збір «Арфазетин»; М – таблетки метформін

Примітки:

- * – відхилення достовірно щодо позитивного контролю, $p < 0,05$;
- a – відхилення достовірно щодо збору «Арфазетин», $p < 0,05$.

Отже, за отриманими даними досліджувана фітокомпозиція у дозах 25, 50 і 75 мг/кг чинить низьку та помірну гіпоглікемічну дію, оскільки, відповідно до вимог до первинного фармакологічного скринінгу мінімальний гіпоглікемічний ефект потенційних засобів має бути не нижчим за 10% порівняно з вихідним рівнем та контрольною групою [1].

Таблиця 1

Динаміка глікемії під час ОТТГ у нормоглікемічних щурів, які отримували фітокомпозицію протягом 14-ти днів, ($M \pm m$), $n = 7$

Групи тварин	Рівень глікемії (ммоль/л)			
	вихідні дані	30 хв	60 хв	120 хв
Позитивний контроль	4,35±0,18	9,74±0,52*	6,44±0,25*	4,45±0,22
Фітокомпозиція, 25 мг/кг	4,31±0,16	9,05±0,41*	6,23±0,33*	4,22±0,25
Фітокомпозиція, 50 мг/кг	4,37±0,20	8,58±0,49*	5,76±0,31	4,40±0,22
Фітокомпозиція, 75 мг/кг	4,40±0,21	8,33±0,40*	5,59±0,38	4,38±0,24
Фітокомпозиція, 100 мг/кг	4,36±0,18	7,69±0,39*/**	5,38±0,32**	4,27±0,18
Фітокомпозиція, 125 мг/кг	4,28±0,22	7,58±0,37*/**	5,31±0,27**	4,32±0,25
Збір «Арфазетин», 16 мл/кг	4,43±0,15	8,63±0,35*	5,94±0,28	4,56±0,19
Таблетки метформін, 60 мг/кг	4,35±0,21	6,32±0,42*/**	5,03±0,30**	4,21±0,26

Примітки:

- * – відхилення достовірно щодо вихідних даних, $p < 0,05$;
- ** – відхилення достовірно щодо значень позитивного контролю, $p < 0,05$.

Підвищення дози фітокомпозиції до 100 та 125 мг/кг показало виражений гіпоглікемічний ефект, який проявився достовірним, близьким за значеннями, зменшенням аліментарної гіперглікемії щодо значень позитивного контролю на 30-й хвилині спостереження на 21,0% ($p < 0,01$) та 22,2% ($p < 0,01$) відповідно.

За виразністю гіпоглікемічної дії комбінований засіб у дозах 100 і 125 мг/кг поступався препарату порівняння таблеток метформіну, який на 30-й хвилині експерименту виявив зниження глікемії на 35,1% ($p < 0,001$). Ефективність збору «Арфазетин» (зниження глікемії на 11,4%) була нижчою за дію фітокомпозиції у дозах 100 та 125 мг/кг на 9,6% та 13,8%, проте відмінності не були достовірними.

Проведене тестування через 60 хвилин продемонструвало аналогічні зміни глікемії, які були достовірними тільки в групах щурів, що отримували фітокомпозицію в дозах 100 та 125 мг/кг і таблетки метформіну (табл. 1).

За інтегральним показником глікемії – площами під глікемічними кривими, отриманими під час проведення ОТТГ, фітокомпозиція в дозах 100 та 125 мг/кг не тільки не поступається препарату порівняння метформіну, а й перевищує збір «Арфазетин», що свідчить про виражені гіпоглікемічні властивості комбінованого засобу (рис. 1).

Отже, узагальнюючи отримані дані можна зробити попередній висновок про те, що виражений

гіпоглікемічний ефект фітокомпозиції на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот за умови її застосування протягом 14 днів у нормоглікемічних щурів починає достовірно проявлятися у дозі 100 мг/кг та залишається стабільно однаковим при застосуванні вищої дози – 125 мг/кг.

Порушену толерантність до глюкози сьогодні вважають одним із надійних прогностичних маркерів розвитку ЦД 2 типу, вона свідчить про те, що ступінь ІР та інсулінової секреції знаходяться в стані ненадійного балансу. Подальше погіршення резистентності до інсуліну або зниження його секреції призводить до прогресування гіперглікемії та розвитку ЦД [14].

Тому на наступному етапі з метою остаточного висновку щодо умовнотерапевтичної дози фітокомпозиції вивчали її антигіперглікемічні властивості на моделі порушеної толерантності до глюкози, яку відтворювали підшкірними ін'єкціями дексаметазону 3-місячним щурам, що призводить до розвитку інтолерантності до глюкози, ІР, але не викликає змін в базальній глікемії, тобто відтворює стан переддіабету [1]. В межах даного фрагменту скринінгового дослідження вивчали ефективність фітокомпозиції у дозах 75, 100 і 125 мг/кг, оскільки важливим було оцінити можливість застосування комбінованого засобу в меншій дозі.

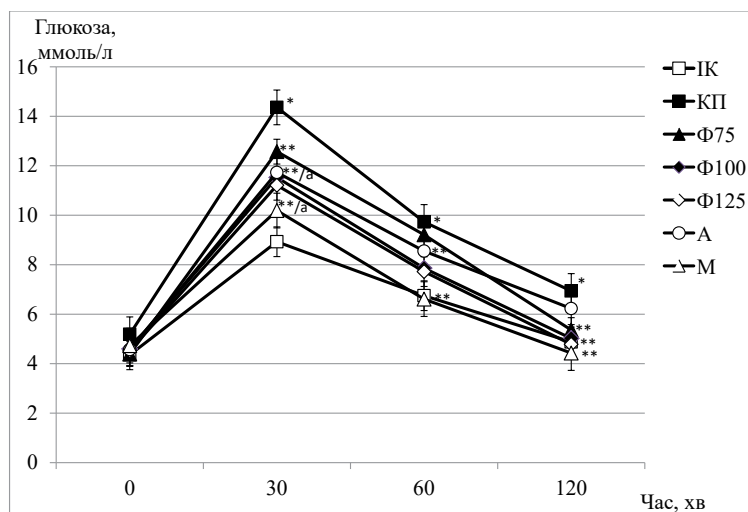


Рис. 2. Динаміка глікемії під час ОТТГ у щурів з порушеною толерантністю до глюкози, викликану дексаметазоном ($M \pm m$), $n = 7$. ІК – інтактний контроль; КП – контрольна патологія; Ф75, Ф100, Ф125 – фітокомпозиція в дозах 75, 100 і 125 мг/кг; А – збір «Арфазетин»; М – таблетки метформіну

Примітки:

* – відхилення достовірне щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$;

** – відхилення достовірне щодо значень контрольної патології, $p < 0,05$;

а – відхилення достовірне щодо значень збору «Арфазетин», $p < 0,05$.

Згідно з отриманими даними рівень базальної глікемії у щурів групи КП на 14-ту добу достовірно не відрізнявся від такого у тварин з групи ІК (рис. 2).

При проведенні ОТТГ встановлено суттєве порушення толерантності до глюкози у щурів групи КП, що проявлялося різким підвищенням рівня глюкози в 2,8 рази ($14,36 \pm 0,71$ ммоль/л) порівняно з базальною глікемією ($5,19 \pm 0,23$ ммоль/л) на 30-й хвилині та збереженням її протягом всього тесту на рівні, який значно перевищує показник інтактного контролю і не досягає фізіологічної норми на 120-й хвилині спостереження (рис. 2).

Така динаміка глікемії у крові тварин КП протягом тесту відображалася статистично достовірним збільшенням AUC_{glu} щодо значення інтактних тварин на 98,8% ($p < 0,001$) (табл. 2). Отже, вказані зміни засвідчили погіршення утилізації глюкози периферичними тканинами у щурів КП, що обумовлено здатністю глюкокортикоїду дексаметазону при тривалому уведенні пригнічувати експресію транспортерів глюкози – GLUT1 та GLUT4 [1].

За умови застосування фітокомпозиції у дозах 75, 100, 125 мг/кг та препаратів порівняння спостерігали поліпшення толерантності до глюкози у щурів дослідних груп, але не в однаковому ступені.

У групі тварин, що отримували фітокомпозицію в дозі 75 мг/кг, на 30-й хвилині ОТТГ ступінь виразності гіперглікемії був найвищим серед усіх досліджуваних засобів ($12,30 \pm 0,56$ ммоль/л), проте достовірно нижчим від показника КП на 14,1% ($p < 0,05$), далі нормалізація глікемії відбувалася повільно, через 2 години рівень глюкози в крові не відновився повністю і перевищував базальну глікемію на 22% ($p < 0,05$) (рис. 2).

За інтегральним показником площею під глікемічною кривою встановлено суттєві відмінності. Так, відносно значення групи КП AUC_{glu} фітоком-

позиції в дозі 75 мг/кг була достовірно меншою на 31,7% ($p < 0,001$), але поряд із цим була статистично значуще більшою за AUC_{glu} груп фітокомпозиції в дозах 100 і 125 мг/кг на 23,5% ($p < 0,05$) та 25,0% ($p < 0,05$) відповідно. Крім того за AUC_{glu} фітокомпозиція в дозі 75 мг/кг достовірно поступалася препаратом порівняння таблеткам метформіну на 31,3% ($p < 0,05$) (табл. 2).

Отже, аналізуючи отримані дані можна заключити, що фітокомпозиція в дозі 75 мг/кг певною мірою покращує толерантність до глюкози, проте антигіперглікемічна дія є недостатньою для нормалізації рівня постпрандіальної глікемії, яка виникає при вуглеводному навантаженні і, за даними літератури є предиктором підвищеного серцево-судинного ризику в осіб з переддіабетом [14].

Проведення ОТТГ у групах щурів, яким вводили фітокомпозицію в дозах 100 і 125 мг/кг показало, що динаміка глікемії на фоні глюкозного навантаження була практично однаковою в усі часові проміжки. Так, покращення толерантності до глюкози під впливом фітокомпозиції у зазначених дозах характеризувалося більш повільним зростанням рівня глюкози в крові порівняно з КП на 30-й хвилині тесту ($11,53 \pm 0,48$ та $11,21 \pm 0,33$) на 24,5% ($p < 0,05$) та 28,1% ($p < 0,05$) відповідно. В наступні терміни дослідження рівень глюкози крові повільно знижувався і через 120 хвилин відновлювався до значень базальної глікемії (рис. 2).

Слід зазначити, що під дією фітокомпозиції в дозах 100 і 125 мг/кг, як і в попередньому експерименті, показник AUC_{glu} був достовірно нижчим ніж у групі тварин КП на 44,7% ($p < 0,001$) та 45,8% ($p < 0,001$) і наближався до рівня ІК. При цьому антигіперглікемічна дія фітокомпозиції у зазначених дозах за AUC_{glu} був співставною з такою метформіну (зменшення AUC_{glu} на 47,9% ($p < 0,001$)) та достовірно вищою за вплив збору «Арфазетин» на

Таблиця 2

Вплив фітокомпозиції на площу під глікемічними кривими під час ОТТГ у щурів з порушеною толерантністю до глюкози, викликаною дескаметазоном ($M \pm m$, $n=7$)

Групи тварин	AUC _{glu} , ммоль/л·хв
Інтактний контроль	375,13±29,84
Контрольна патологія	745,81±39,31*
Фітокомпозиція, 75 мг/кг	509,62±32,91**
Фітокомпозиція, 100 мг/кг	412,67±26,08**/a#
Фітокомпозиція, 125 мг/кг	404,58±33,19**/a/#
Збір «Арфазетин», 16 мл/кг	566,29±34,56**
Таблетки метформін, 60 мг/кг	388,24±27,53**/a/#

Примітки:

- * – відхилення достовірно щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$;
- ** – відхилення достовірно щодо значень контрольної патології, $p < 0,05$;
- a – відхилення достовірно щодо значень збору «Арфазетин», $p < 0,05$;
- # – відхилення достовірно щодо значень фітокомпозиція в дозі 75 мг/кг, $p < 0,05$.

37,2% ($p < 0,01$) та 39,9% ($p < 0,01$), що вказує на виражену ефективність фітокомпозиції у дозах 100 і 125 мг/кг на даній моделі (табл. 2).

Виходячи з патогенезу інтолерантності, яка розвинулась у щурів на фоні введення дексаметазону, антигіперглікемічний ефект нової фітокомпозиції може бути пов'язаний з її здатністю посилювати утилізацію глюкози периферичними тканинами, яка є основним механізмом підвищення рівня глюкози в крові після вживання їжі [13].

Отже, на моделі порушеної толерантності до глюкози фітокомпозиція на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот L-аргініну, таурину та гліцину в дозах 25, 50 та 75 мг/кг проявляє слабкий та помірний антигіперглікемічний вплив, в дозах 100 та 125 мг/кг комбінований засіб чинить найвираженішу дію, є ефективнішим порівняно з протидіабетичним фітозбором «Арфазетин» і не поступається препарату першого вибору в лікуванні ЦД 2 типу таблеток метформіну.

Оскільки на обох етапах дослідження при вивченні фітокомпозиції на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та

амінокислот в дозах 100 і 125 мг/кг під час ОТТГ встановлено практично однакове пригнічення гіперглікемії у нормоглікемічних тварин та на фоні порушеної толерантності до глюкози, у подальших дослідженнях доцільним є застосування дози 100 мг/кг як умовнотерапевтичної.

Висновки. У результаті фармакологічного скринінгу за умов застосування фітокомпозиції на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот у нормоглікемічних щурів та тварин з порушеною толерантністю до глюкози під час проведення орального тесту толерантності до глюкози встановлена умовнотерапевтична доза 100 мг/кг, яка спричиняє виражений достовірний антигіперглікемічний ефект. За виразністю антигіперглікемічної дії фітокомпозиція у дозі 100 мг/кг не поступається метформіну та достовірно перевершує в 1,4 рази ефект фітозбору «Арфазетин».

Отримані результати дозволяють рекомендувати фітокомпозицію на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот для подальшого вивчення з метою створення нового комбінованого протидіабетичного засобу для моно- або комплексної терапії ЦД 2 типу.

Література:

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. 528 с.
2. Кошовий О. М., Комісаренко М. А., Ковальова А. М., Ільїна Т. В., Власова І. К. Мінеральний склад надземних органів журавлини великоплідної. *Фітотерапія. Часопис*. 2020. № 1. С. 46–49.
3. Михайловська Н. С., Стецюк І. О., Кулинич Т. О., Лісова О. О. Клінічна ефективність застосування L-аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця та метаболічний синдром. *Сімейна медицина*. 2019. № 2 (82). С. 59–65.
4. Ahmed K., Choi H. N., Yim J. E. The Impact of Taurine on Obesity-Induced Diabetes Mellitus: Mechanisms Underlying Its Effect. *Endocrinology and Metabolism (Seoul)*. 2023. 38(5). P. 482–492. doi: 10.3803/EnM.2023.1776.
5. Artasensi A., Pedretti A., Vistoli G., Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*. 2020. 25(8). P. 1987. doi: 10.3390/molecules25081987.
6. Buren J., Ereksson J. Dexamethasone decreases GLUT 1 and GLUT 4 content in primary cultured rat adipocytes. *Diabetology*. 1999. 42 (1). P. A170.
7. International diabetes federation Diabetes Atlas – 10th edition <http://www.diabetesatlas.org>.
8. Ferlemi A. V., Lamari F. N. Berry Leaves: An Alternative Source of Bioactive Natural Products of Nutritional and Medicinal Value. *Antioxidants (Basel)*. 2016. 5(2). P.17. doi: 10.3390/antiox5020017.
9. Forzano I., Avvisato R., Varzideh F., Jankauskas S.S., Cioppa A., Mone P. et. al. L-Arginine in diabetes: clinical and preclinical evidence. *Cardiovascular Diabetology*. 2023. 22(1). P. 89. doi: 10.1186/s12933-023-01827-2.
10. Guasch-Ferré M., Hruby A., Toledo E., Clish C.B., Martínez-González M.A., Salas-Salvado J., Hu F.B. Metabolomics in Prediabetes and Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2016. 39(5). P. 833–846. doi: 10.2337/dc15-2251.
11. Javeed N., Matveyenko A. V. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology (Bethesda)*. 2018. 33(2). P. 138–150. doi: 10.1152/physiol.00003.2018.
12. Koshovyi O., Vlasova I., Jakštas V., Vilkickytė G., Žvikas V., Hrytsyk R., Grytsyk L., Raal A. American Cranberry (*Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) Pursh) Leaves Extract and Its Amino-Acids Preparation: The Phytochemical and Pharmacological Study. *Plants (Basel)*. 2023. 12(10). P. 2010. doi: 10.3390/plants12102010.
13. Lee S. H., Park S. Y., Choi C. S. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2022. 46(1). P. 15–37. doi: 10.4093/dmj.2021.0280.
14. Park S. Y., Gautier J. F., Chon S. Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2021. 45(5). P. 641–654. doi: 10.4093/dmj.2021.0220.