

Товчига О.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НАСТОЙКИ СНЫТИ ОБЫКНОВЕННОЙ И МЕТФОРМИНА НА ОБ- МЕН ГЛЮКОЗЫ

*Национальный фармацевтический университет,
кафедра фармакологии
г. Харьков*

Ключевые слова: *Aegorodium podagraria* L., метформин, глюкоза, перmissive действие.

Резюме: исследовано влияние комбинации настойки сныти обыкновенной с метформином на углеводный обмен у интактных крыс, на фоне низких и высоких доз дексаметазона, в условиях дислипидемии и гипогепаринемии. Установлена возможность перmissive действия настойки в дозе 1 мл/кг относительно эффекта метформина на фоне нарушений углеводного обмена.

Resume: the influence of goutweed tincture combined with metformin on the carbohydrate metabolism was studied in the intact rats, against the background of low and high doses of dexamethasone, under the conditions of dislipidemia and hypoheparinemia. The possibility of the permissive effect of the tincture at a dose of 1 ml/kg on the action of metformin has been established.

Актуальность. В современных условиях возрастает интерес к комбинациям растительных и синтетических лекарственных препаратов, что может позволить уменьшить дозу последних и обеспечить благоприятные сопутствующие эффекты. Однако при этом требуется подтверждение эффективности и безопасности таких комбинаций. Объект наших исследований – сныть обыкновенная (*Aegorodium podagraria* L.) – широко распространенное в средней полосе лекарственное и пищевое растение со значительной сырьевой базой и высокой степенью безопасности. Настойка надземной части сныти проявляет антидиабетическое действие, ей также присущи органопротекторные свойства и способность к нормализации обмена мочевой кислоты [3]. Целесообразно оценить возможность сочетанного применения настойки сныти с метформином как препаратом первого выбора в фармакотерапии сахарного диабета 2-го типа. Преимуществами такой комбинации могут быть возможность снижения дозы метформина (что важно с экономических позиций, а также для уменьшения дозозависимого побочного действия на ЖКТ) и дополнение его фармакодинамики благоприятными эффектами (например, нормализующим действием на обмен мочевой кислоты, нарушенным при «болезнях цивилизации», но не являющемся мишенью действия метформина).

Цель: оценить влияние настойки сныти и метформина при сочетанном применении на обмен глюкозы в эксперименте.

Задачи: 1. Определить влияние комбинации метформина и настойки сныти на обмен глюкозы у интактных животных. 2. Оценить эффективность комбинации при нарушении толерантности к глюкозе и диабете 2-го типа, вызванных у крыс дексаметазоном в низких и высоких дозах соответственно. 3. Определить эффективность комбинации в условиях алиментарной дисли-

пидемии в сочетании с инсулинорезистентностью (угнетение липопротеинлипазы в сочетании с атерогенным рационом).

Материалы и методы. Исследования проведены на рандомбредных крысах с соблюдением требований биоэтики. Определяли влияние настойки сныти (после отгона спирта, в дозах 0,25; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0 мл/кг) и метформина (50; 100; 200; 400; 600 мг/кг per se или в сочетании с эффективными дозами настойки) при внутрижелудочном введении на гликемию у интактных крыс после нагрузки глюкозой (3 г/кг). В тесте толерантности к глюкозе (определение исходной гликемии и гликемии через 30, 60, 120 мин после внутрижелудочного введения раствора глюкозы в дозе 3 г/кг) оценивали эффективность настойки и метформина у крыс с инсулинорезистентностью, вызванной дексаметазоном в дозе 0,125 мг/кг п/к в течение 13 дней [1]; у крыс с диабетом 2-го типа, вызванном дексаметазоном в дозе 5 мг/кг п/к в течение 4 дней [9]; у крыс с дислипидемией и гипогепаринемией, вызванной введением протамина сульфата (как блокатора липопротеинлипазы и антагониста гепарина) в суточной дозе 10 мг/кг два раза в день в/м в сочетании с атерогенным рационом и введением холестерина в дозе 40 мг в сутки на животное (тест проводили на 11–12 день) [2, 4]. У крыс, получавших дексаметазон в дозе 5 мг/кг, также оценивали чувствительность к инсулину (определяли гликемию до и через 30 мин после введения инсулина в дозе 1 МЕ/кг) [1]. Глюкозу во всех пробах определяли глюкозооксидазным методом. Настойку и метформин, а также их комбинацию (взаимодействие на этапе всасывания исключали созданием временного интервала между введениями) крысы получали в течение всего срока воспроизведения моделей. Дозы настойки выбирали по результатам предварительных опытов, метформин использовали в минимальных дозах (поскольку целью была оценка возможности синергидного действия). Центральные тенденции независимых выборок сравнивали по критерию U Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследований оценивали влияние комбинации метформина и настойки сныти на обмен глюкозы у интактных животных. Целью этого этапа была оценка дозозависимости влияния настойки на гликемию и выяснение принципиальной возможности модуляции действия метформина ее эффективной дозой. В условиях нагрузки глюкозой гипогликемическое действие настойки проявлялось в дозах 0,5; 1,0; 5,0 мл/кг, тогда как дозы 0,25 и 2,5 мл/кг неэффективны. Как и следовало ожидать, влияние метформина на гликемию у интактных животных проявлялось только в высоких дозах 400 и 600 мг/кг (рис. 1). Настойка в дозах 0,5 и 1,0 мл/кг не блокировала эффекты метформина, усиления его эффекта с чрезмерным снижением гликемии также не происходило. Настойка в дозе 0,5 мл/кг не изменяла дозозависимость действия метформина (хотя per se снижала уровень глюкозы). При повышении дозы настойки до 1 мл/кг наблюдали появление высокодостоверного эффекта метформина уже в дозе 200 мг/кг, т.е. оказалось возможным снизить эффективную дозу в 2 раза. Отсутствие достоверного снижения гликемии при сочетанном применении

настойки и малых доз метформина может отражать наличие синергантонизма, однако такая ситуация наблюдалась у интактных животных, на фоне сбалансированных процессов углеводного обмена.

Выбранные по результатам предыдущей серии опытов дозы настойки сныти 0,5; 1,0; 5,0 мл/кг были изучены на модели инсулинорезистентности, вызванной дексаметазоном в дозе 0,125 мг/кг. Достоверное возрастание площади под кривыми «концентрация – время» в тесте толерантности к глюкозе у животных группы модельной патологии подтверждало нарушение утилизации глюкозы тканями. Настойка сныти per se на этой модели была эффективной в дозе 1 мл/кг, метформин в дозах 50 и 100 мг/кг достоверного действия не оказывал. На фоне сочетанного введения мет-

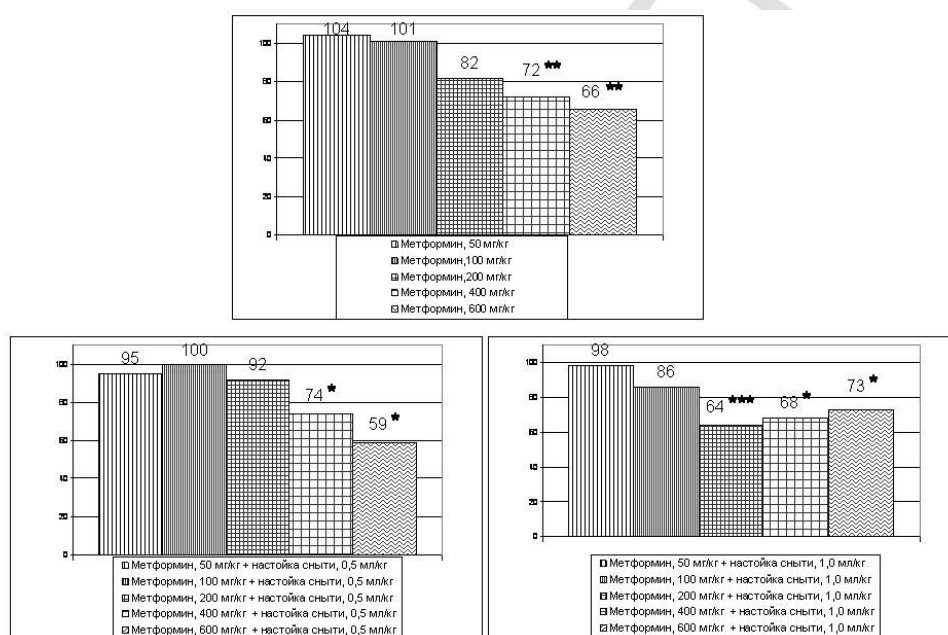


Рис. 1 - Влияние настойки сныти и метформина на гликемию после нагрузки глюкозой у интактных крыс
По оси у - изменения гликемии (% по сравнению с показателем интактного контроля) через 60 мин после нагрузки глюкозой

Примечание. Достоверные различия с синхронным показателем интактного контроля * – ($p < 0,05$); ** – ($p < 0,02$); *** – ($p < 0,01$).

формина (50 мг/кг) и настойки (1,0 мл/кг) эффект последней существенно не изменялся, при использовании дозы метформина 100 мг/кг в сочетании с настойкой (1,0 мл/кг) площадь под гликемическими кривыми достоверно снижалась.

Как было показано в работе [9], в условиях краткосрочного введения высоких доз дексаметазона (5 мг/кг) наблюдали глубокие нарушения углеводного обмена. Достоверно увеличенная базальная гликемия у крыс группы модельной патологии (как следствие интенсификации глюконеогенеза) даже после введения инсулина не снижалась до уровня, присущего интактным животным (рис. 2). В этих условиях метформин в дозе 50 мг/кг существенно не влиял на базальную гликемию, тогда как настойка (1,0 мл/кг) снижала ее. После введения инсулина наиболее низкий уровень глюкозы крови наблюда-

ли у крыс, получавших настойку в сочетании с метформинном ($p < 0,05$ относительно показателя группы модельной патологии). Участие БАВ сняти в реализации эффекта подтверждается достоверным различием гликемии на фоне инсулина в группах, получавших метформин *per se* и вместе с настойкой. Выраженное влияние настойки на базальную гликемию и метформина – на гликемию через 120 мин после введения нагрузки обеспечивало выраженное снижение площади под кривой «концентрация – время» у крыс, получавших комбинацию.

Введение крысам протамина сульфата на фоне атерогенного рациона приводило к существенным нарушениям как липидного, так и углеводного обмена (что закономерно возникает при алиментарной дислипидемии и приближает модель к метаболическому синдрому у человека). Более того, протамина сульфат *per se* предложено использовать для моделирования инсулинорезистентности в связи с инактивацией гепарина, усиливающего эффекты инсулина, а также непосредственным бло кированием липопротеинлипазы, регулирующей секрецию инсулина [4, 7]. Настойка сняти и метформин на этой модели оказывали выраженное защитное влияние имен-

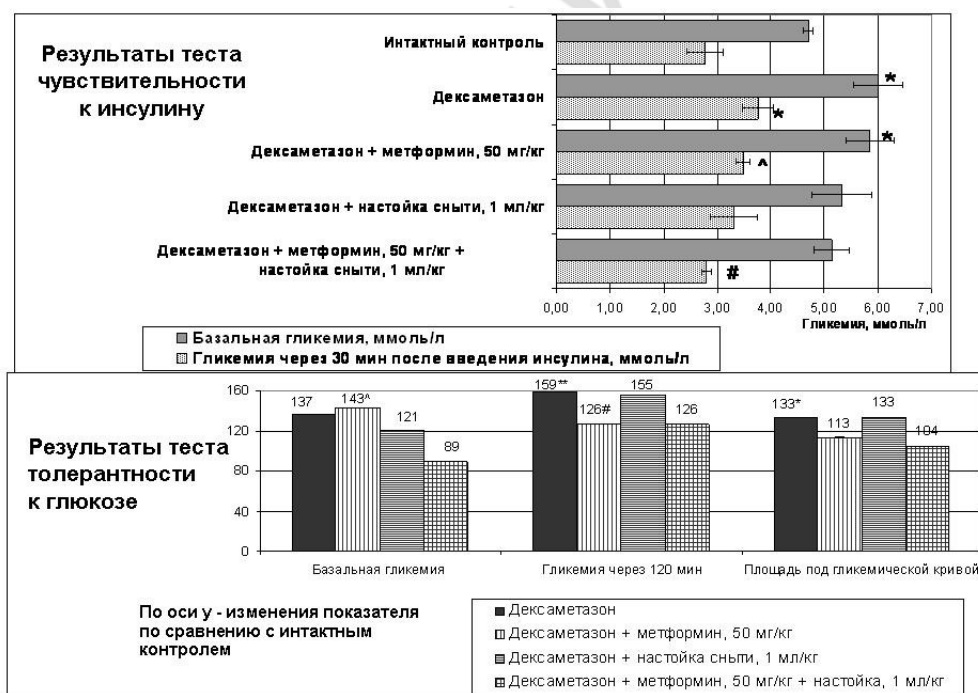


Рис. 2 - Влияние метформина и настойки сняти на углеводный обмен у крыс, получавших дексаметазон в дозе 5 мг/кг

Примечание. Достоверные различия с показателем интактного контроля * – ($p < 0,05$); ** – ($p < 0,01$); с показателем группы модельной патологии – # – ($p < 0,05$); с показателем группы, получавшей метформин и настойку – ^ – ($p < 0,05$).

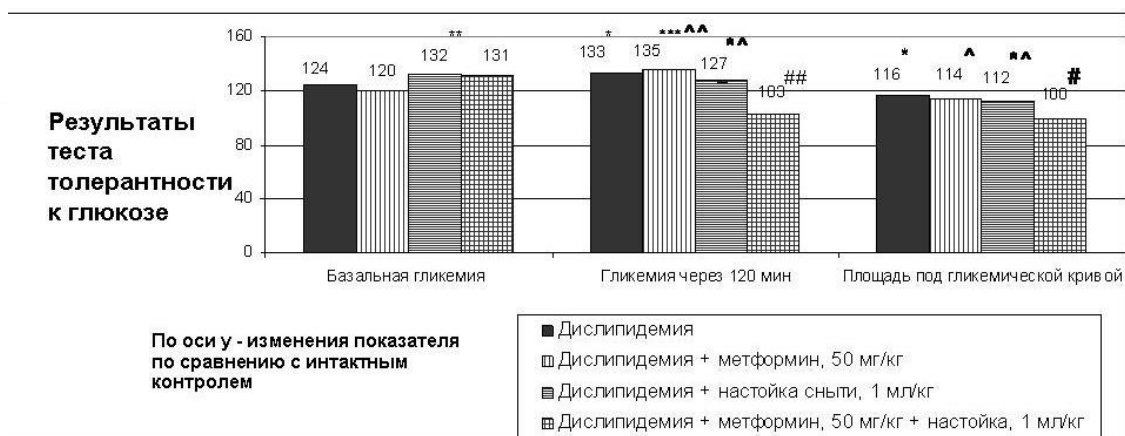


Рис. 3 - Влияние метформина и настойки сныти на углеводный обмен у крыс с дислипидемией и гипогликемией

Примечание. Достоверные различия с показателем интактного контроля * – ($p < 0,05$); ** – ($p < 0,02$); *** – ($p < 0,01$); с показателем группы модельной патологии – # – ($p < 0,05$); ## – ($p < 0,02$); с показателем группы, получавшей метформин и настойку – ^ — ($p < 0,05$); ^^ – ($p < 0,01$).

но на обмен углеводов (рис. 3). В тесте толерантности к глюкозе исследуемая комбинация (но не ее компоненты *per se*) обеспечивала эффективную утилизацию глюкозы тканями с практически полной нормализацией гликемии через 120 мин и площади под гликемическими кривыми (межгрупповые различия были достоверными), хотя и не изменяла базальную гликемию. Таким образом, действие исследуемой комбинации проявлялось даже в условиях модели с весьма сложным патогенезом.

Поскольку действие как настойки, так и метформина *per se* не обеспечивало достоверных различий с группой модельной патологии по большинству показателей (как на модели дислипидемии, так и на фоне высоких доз дексаметазона), действие комбинации можно охарактеризовать не как синергизм в его классическом понимании, но как перmissive действие БАВ сныти, позволяющее реализовать эффект метформина в более низкой дозе. Среди активных веществ настойки сныти особое значение имеют гидроксикоричные кислоты, которые рассматривают как одни из важнейших растительных БАВ, противодействующих метаболическому синдрому [8]. Хлорогеновая и феруловая кислоты проявляют синергидный эффект с метформином на захват глюкозы мышцами, причем их действие реализуется через различные относительно PI-3-киназы механизмы [6]. Кофейная кислота способна активировать АМФ-активируемую протеинкиназу [5]. Подобные механизмы могли проявляться и в условиях наших опытов, однако это требует дальнейшего подтверждения.

Выводы: 1. У интактных крыс настойка сныти в дозах 0,5; 1,0; 5,0 мл/кг снижает гликемию в условиях нагрузки глюкозой, настойка в дозе 1,0 мл/кг при сочетанном введении с метформином обеспечивает снижение его эффективной дозы с 400 мг/кг до 200 мг/кг; 2. При инсулинорезистентности, вызванной у крыс низкими дозами дексаметазона, настойка в дозе 1,0 мл/кг оказывает гипогликемическое действие, которое проявляется и при сочетан-

ном введении с метформином в дозе 100 мг/кг (не влияющей на гликемию). На фоне высоких доз дексаметазона сочетанное введение настойки (1,0 мл/кг) и метформина (50 мг/кг) обеспечивает более выраженное по сравнению с действием препаратов *per se* восстановление чувствительности к инсулину, нормализует толерантность к глюкозе; 3. У крыс с алиментарной дислипидемией в сочетании с инсулинорезистентностью комбинация настойки (1,0 мл/кг) и метформина (50 мг/кг) обеспечивает более эффективную утилизацию глюкозы тканями, чем препараты *per se*.

Литература

1. / ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанов. – К. : Здоров'я, 2001. – 528 с.
2. Котюжинская С. Г. Особенности состояния липидтранспортной системы при экспериментальной гипогепаринемии [Текст] / С. Г. Котюжинская // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 44–49.
3. Товчига О. В. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) на метаболічні процеси Доклінічні дослідження лікарських засобів [Текст] : методичні рекомендації в мишей із алоксановим цукровим діабетом [Текст] / О. В. Товчига // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 5. – С. 73–78.
4. Ульянов А. М. Инсулярная система животных при хроническом дефиците гепарина [Текст] / А. М. Ульянов, Ю. А. Тарасов // Вопросы медицинской химии. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 149–154.
5. Biomechanism of chlorogenic acid complex mediated plasma free fatty acid metabolism in rat liver / H.V. Sudeep, K. Venkatakrishna, Dipak Patel, K. Shyamprasad // BMC Complement. Altern. Med. – 2016. – Vol. 16. – Art. 274.
6. Prabhakar P.K. Synergistic effect of phytochemicals in combination with hypoglycemic drugs on glucose uptake in myotubes / P.K. Prabhakar, M. Doble // Phytomedicine.–2009.–Vol.16. – P.1119–1126.
7. Relative hypoglycemia and hyperinsulinemia in mice with heterozygous lipoprotein lipase (LPL) deficiency. Islet LPL regulates insulin secretion / B.A. Marshall, K. Tordjman, H.H. Host et al. // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274, №39. – P. 27426–27432.
8. Therapeutic potential of dietary phenolic acids / V. Saibabu, Z. Fatima, L.A. Khan, S. Hameed // Adv. Pharmacol. Sci. – 2015. – Vol. 2015. – Art. 823539.
9. Tovchiga O.V. The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) tincture and metformin on the carbohydrate and lipid metabolism in dexamethasone-treated rats / O.V. Tovchiga // BMC Complement. Altern. Med. – 2016. – Vol. 16. – Art. 235.