

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ ВПЛИВ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ КОЗЛЯТНИКА ЛІКАРСЬКОГО НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ У КРОВІ ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

**Вступ.** Цукровий діабет (ЦД) – одна з найбільш поширених та актуальних проблем охорони здоров'я, яка набула характеру епідемії і визнана експертами ВООЗ захворюванням ХХІ ст. На сьогодні можливості лікування ЦД значно зросли, однак фітотерапія залишається невід'ємною частиною в його профілактиці та лікуванні. Перспективною рослинною сировиною, яку можна використати для розробки протидіабетичних фітопрепаратів, є *Galega officinalis* L. (козлятник лікарський, галегіа лікарська).

**Мета дослідження** – вивчити вплив фармацевтичного засобу, що містить комбінацію козлятника лікарського, чорниці звичайної і таурину, а також його ліпосомальної форми під умовною назвою "Галевіт" у тварин з експериментальним ЦД 2 типу.

**Методи дослідження.** Об'єктом досліджень вибрано траву козлятника лікарського. Дослідження проводили на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 260–280 г. Для моделювання ЦД 2 типу використано стрептозотоцин (STZ, "Sigma", США). STZ розчиняли *ex tempore* та вводили на цитратному буфері (рН 4,5). ЦД 2 типу моделювали за методикою M. Islam, H. Choi (2007) шляхом одноразового внутрішньочеревного введення щурам розчину стрептозотоцину в дозі 65 мг/кг маси тіла тварини. За 15 хв до введення STZ інтраперитонеально вводили нікотинамід (N) у дозі 230 мг/кг. Тварини перебували на висококалорійній дієті впродовж 12 тижнів до введення STZ. Досліджувані засоби вводили внутрішньошлунково один раз на день протягом 21 доби. Перше введення засобів починали через 24 год після індукції діабету. Група тварин контрольної патології за аналогічною схемою отримувала розчинник – дистильовану воду. Щурів методом сліпої вибірки було рандомізовано на 4 групи. У сироватці крові визначали вміст глюкози та глікозильованого гемоглобіну, холестеролу, триацилгліцеролу, ліпопротеїнів низької, дуже низької і високої щільності.

**Результати й обговорення.** Отримані результати дозволяють стверджувати, що за допомогою стрептозотоцину з попереднім введенням нікотинамїду було відтворено модель ЦД 2 типу. Внутрішньошлункове введення галевіту протягом 21 дня сприяло зниженню рівня глікемії, а також відіграло важливу роль у метаболізмі, транспорті та регуляції рівня холестеролу і тригліцеролів, зменшувало зростання рівня активності цитолітичних ферментів.

**Висновок.** З огляду на ефективну гіпоглікемічну дію козлятника лікарського, він є перспективною сировиною для профілактики та лікування ЦД 2 типу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет 2 типу; козлятник лікарський; галевіт.

ВСТУП. Цукровий діабет (ЦД) – одна з найбільш поширених та актуальних проблем охорони здоров'я, яка набула характеру епідемії і визнана експертами ВООЗ захворюванням ХХІ ст. Близько 450 мільйонів осіб у всьому світі страждають від даної патології [1, 2]. Складність патогенетичних механізмів ЦД 2 типу вимагає ефективної фармакологічної корекції, спрямованої на нормалізацію метаболічних, структурних і функціональних порушень в організмі, які потребують подальшого пошуку додаткових методів лікування, що запобігають діабетичним ускладненням. Це є одним із найважливіших медико-соціальних завдань сучасної фармакології.

На сьогодні можливості компенсації ЦД значно зросли і в арсеналі спеціалістів є велика низка препаратів інсуліну та пероральних протидіабетичних засобів, однак фітотерапія залишається невід'ємною частиною в його профілактиці й лікуванні. Призначення препаратів із лікарських рослин не є альтернативою, хоча доведено, що їх комбіноване застосування із синтетичними протидіабетичними засобами або інсуліном [3, 4] швидше досягає компенсації захворювання, його стабілізації, а також зменшення дози інсуліну чи таблеткових гіпоглікемічних засобів.

© Х. І. Курило, І. М. Кліщ, 2017.

Одним з основних механізмів гіпоглікемічної дії рослин є стимуляція  $\beta$ -клітин панкреатичних острівців, що синтезують інсулін. Рослини мають олузнюючий ефект, і глюкоза у слаболужному середовищі переходить в інші вуглеводи – манозу та фруктозу, для утилізації яких не потрібно інсуліну, внаслідок чого потреба у введенні останнього зменшується [5, 6].

Перспективною рослинною сировиною, яку можна використати для розробки протидіабетичних фітопрепаратів, є *Galega officinalis* L. (козлятник лікарський, галега лікарська) [7, 8]. До найбільш розповсюджених препаратів при лікуванні ЦД 2 типу належить метформін, одержаний з *Galega officinalis*. Його вважають золотим стандартом при лікуванні цього захворювання [9]. Об'єктом наших досліджень вибрано надземну частину лікарської рослинної сировини – траву козлятника лікарського.

Мета дослідження – вивчити вплив фармацевтичного засобу, що містить комбінацію козлятника лікарського, чорниці звичайної і таурину, а також його ліпосомальної форми під умовною назвою “Галевіт” у тварин з експериментальним ЦД 2 типу.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Об'єктом фармакологічних досліджень вибрано комбінований фармацевтичний засіб на основі козлятника лікарського і його ліпосомальної форми “Галевіт”, які отримано під керівництвом професора кафедри Т. А. Грошового на кафедрі управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Склад композиції: сухі екстракти козлятника лікарського і чорниці звичайної в дозі 50 мг і таурину в дозі 1,4 мг. Ліпосомальну форму композиції одержано за стандартизованою методикою. Дози отримано в попередніх скринінгових дослідженнях з антигіперглікемічною дією [10, 11].

Дослідження проводили на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 260–280 г. Для моделювання ЦД 2 типу використано стрептозотоцин (STZ, “Sigma”, США). STZ розчиняли *ex tempore* та вводили на цитратному буфері (рН 4,5), зважаючи на той факт, що в лужному та нейтральному середовищі він швидко деградує до неактивних метаболітів і втрачає свою діабетогенну активність.

Цукровий діабет 2 типу моделювали за методикою М. Islam, Н. Choi (2007) шляхом одноразового внутрішньочеревного введення щурам розчину стрептозотоцину в дозі 65 мг/кг маси тіла тварини [12]. З метою зниження діабетогенної дії STZ до його введення (за 15 хв) внутрішньочеревно вводили нікотинамід (N) у дозі

230 мг/кг (інтраперитонеально). Тварини перебували на висококалорійній дієті впродовж 12 тижнів до введення STZ [13]. Дана модель за клінічними проявами адекватна ЦД 2 типу в людини. Превентивне введення нікотинаміду перед інтоксикацією STZ дозволяє частково захистити  $\beta$ -клітини підшлункової залози від цитотоксичної дії останнього, що призводить до розвитку помірної, стабільної базальної гіперглікемії та вторинної інсулінорезистентності.

Досліджувані засоби вводили внутрішньошлунково один раз на день протягом 21 доби. Перше введення засобів починали через 24 год після індукції діабету. Група тварин контрольної патології за аналогічною схемою отримувала розчинник – дистильовану воду. Щурів методом сліпої вибірки було рандомізовано на 4 групи: 1-ша – інтактні тварини, контроль; 2-га – тварини контрольної патології; 3-тя – тварини, яким на тлі STZ+N вводили фармацевтичний засіб на основі козлятника лікарського і чорниці звичайної в дозі 50 мг/кг, таурин у дозі 1,4 мг/кг – *per os*; 4-та – тварини, яким на тлі STZ+N вводили ліпосомальну форму “Галевіт”.

Декапітацію тварин проводили під тіопенталовим наркозом через 1 добу після останнього введення засобів корекції.

Усі маніпуляції проводили 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.

Висновки про ступінь порушення вуглеводного обміну робили за змінами вмісту глюкози і глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) [14], про стан печінки – за активністю маркерних ферментів цитолізу аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), холестази – за вмістом лужної фосфатази (ЛФ), холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролу (ТГ), ліпопротеїнів низької, дуже низької та високої щільності (ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ), використовували стандартні набори реактивів BIOLATEST компанії Erba-Lachema s.r.o. (Чеська Республіка).

Про стан системи антиоксидантного захисту судили за активністю каталази (КАТ) [15]. Активність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів аналізували за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) [16]. Статистичну обробку цифрових даних здійснювали у відділі системних статистичних досліджень університету за допо-

могою програмного забезпечення "Excel" ("Microsoft", США) і Statistica v.10.1. ("Statsoft", США), методом варіаційної статистики з використанням U-критерію Манна–Уїтні та критерію Стьюдента, статистично достовірними вважали зміни при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Розвиток ЦД 2 типу супроводжується тривалими порушеннями вуглеводного, ліпідного та білкового обміну, що призводять до патологічних змін у функціонуванні різних органів і систем. Одним з основних діагностичних критеріїв розвитку ЦД є визначення рівня глікемії. Порушення метаболізму глюкози може призводити до її надлишку в крові, що свідчить про розвиток ЦД і "запускає" каскад патологічних процесів, але при вимірюванні глюкози у крові ми оцінюємо поточний рівень, який залежить від багатьох чинників (вживання і складу їжі, фізичних навантажень та їх інтенсивності, емоційного стану хворого і навіть часу доби). Висока ймовірність того, що визначення поточного рівня глюкози у крові не буде відображати дійсного ступеня компенсації ЦД, що призводить до передозування лікарських препаратів або невіправданого зменшення їх кількості. На сьогодні ключовим показником ступеня компенсації вуглеводного обміну і, відповідно, якості лікування та ризику розвитку віддалених ускладнень ЦД вважають рівень HbA1c. Даний показник характеризується середньою концентрацією глюкози в крові протягом тривалого проміжку часу, тобто справжній ступінь компенсації ЦД відзначають протягом останніх 1–2 місяців. Рівень HbA1c свідчить одночасно про концентрацію глюкози натще, про до- і постпрандіальний її рівень.

У результаті проведених експериментів встановлено, що на фоні введення фармацевтичного засобу на основі козлятника лікарського достовірно знижувався рівень глюкози та глікозильованого гемоглобіну – на 51 і 43 % відповідно

Таблиця 1 – Зміни рівня глюкози і глікозильованого гемоглобіну при цукровому діабеті 2 типу та призначенні препаратів на основі козлятника лікарського ( $M \pm m$ )

Показник	Серія досліджу			
	контроль (n=10)	цукровий діабет (STZ+N) (n=10)	STZ+N+фармац. засіб (n=10)	STZ+N+галевіт (n=10)
Глюкоза, ммоль/л	4,98±0,41	18,24±1,08 $p < 0,001$	8,96±0,69 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	6,41±0,29 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
HbA1C, абс. %	4,42±0,13	8,89±0,29 $p < 0,001$	5,09±0,16 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	4,98±0,18 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$

Примітка. Тут і в таблицях 2, 3 достовірність відносно: p – контролю,  $p_1$  – групи "цукровий діабет",  $p_2$  – групи "цукровий діабет+галевіт".

(табл. 1). Ліпосомальна форма препарату сприяла зменшенню рівня глюкози на 65 % та HbA1C на 44 % порівняно з групою тварин із діабетом, які не отримували препаратів корекції, що може бути наслідком зниженого синтезу і посиленого розпаду глікогену в печінці на тлі дефіциту секреції інсуліну, що призводило до накопичення глюкози в міжклітинному просторі та крові.

При ЦД 2 типу порушення вуглеводного метаболізму поєднуються з вираженими змінами ліпідного обміну в діабетичних тварин та створюють сприятливі умови для процесів атерогенезу. В ході досліджень ми встановили, що за розвитку стрептозотоцинового ЦД 2 типу при використанні фітокомпозиції на основі козлятника лікарського та його ліпосомальної форми "Галевіт" протягом 21 дня сприяло помітному покращенню показників ліпідного спектра крові. Зокрема, при введенні фармацевтичного засобу на основі козлятника лікарського вміст ЗХС знизився на 31 %, ТГ – на 34 %. Вміст ЛПНЩ зменшився на 50 %, ЛПДНЩ – на 32 %, рівень ЛПВЩ, навпаки, зріс на 32 %.

Під впливом галевіту вміст ЗХС знизився на 32 %, ТГ – на 41 %, ЛПНЩ – на 57 %, ЛПДНЩ – на 27 %, рівень ЛПВЩ зріс на 50 %. Слід відмітити, що в щурів, яким вводили галевіт, рівень ЗХС та ТГ не відрізнявся від контрольних величин (табл. 2). Такі зміни ліпідного метаболізму можуть бути наслідком гіперглікемії та інсуліно-резистентності периферичних тканин і підтверджувати розвиток експериментального ЦД 2 типу в групі піддослідних тварин.

Встановлено, що розвиток стрептозотоцинового ЦД 2 типу супроводжувався змінами основних біохімічних показників крові експериментальних тварин (табл. 3).

Окрім порушень вуглеводного обміну, ми відмітили зміни ліпідного метаболізму, які свідчили про те, що при введенні фармацевтичного засобу на основі козлятника лікарського змен-

Таблиця 2 – Показники ліпідного обміну в сироватці крові тварин із цукровим діабетом 2 типу та на тлі лікування засобами на основі козлятника лікарського (M±m)

Показник	Серія досліджу			
	контроль (n=10)	цукровий діабет (STZ+N) (n=10)	STZ+N+фармац. засіб (n=10)	STZ+N+галевіт (n=10)
ЗХС, ммоль/л	4,64±0,35	7,62±0,42 p<0,001	5,25±0,30 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	5,20±0,28 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
ТГ, ммоль/л	2,19±0,13	4,19±0,21 p<0,001	2,77±0,11 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001	2,48±0,08 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,64±0,12	4,88±0,19 p<0,001	2,45±0,17 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001	2,10±0,13 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,49±0,1	2,39±0,05 p<0,01	1,63±0,04 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001	1,75±0,07 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	3,09±0,10	2,04±0,05 p<0,001	2,68±0,10 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001	3,06±0,10 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05

Таблиця 3 – Вплив фармацевтичного засобу на основі козлятника лікарського та галевіту на біохімічні показники в крові щурів із цукровим діабетом 2 типу (M±m)

Показник	Серія досліджу			
	контроль (n=10)	цукровий діабет (STZ+N) (n=10)	STZ+N+фармац. засіб (n=10)	STZ+N+галевіт (n=10)
ТБК-АП, ммоль/л	0,81±0,03	1,73±0,01 p<0,001	1,19±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	1,14±0,03 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
КАТ, кат/л	4,40±0,02	5,75±0,02 p<0,001	4,71±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	4,62±0,18 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
АлАТ, ммоль/ (л·год)	1,81±0,08	2,38±0,04 p<0,001	2,04±0,07 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	2,17±0,06 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
АсАТ, ммоль/ (л·год)	2,04±0,20	2,20±0,16 p>0,05	2,16±0,19 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	2,14±0,19 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Лф, ммоль/л	1,37±0,21	2,41±0,11 p<0,001	1,76±0,13 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01	1,49±0,09 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05
МСМ <sub>1</sub> , ум. од.	0,455±0,02	0,661±0,01 p<0,001	0,531±0,02 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	0,514±0,02 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05
МСМ <sub>2</sub> , ум. од.	0,241±0,01	0,584±0,02 p<0,001	0,379±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,351±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05



шувалась інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів. Зокрема, в цій групі вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові був нижчим на 31 %, активність каталази була меншою на 18 %, ніж у тварин з діабетом (див. табл. 3). Введення щуром галевіту сприяло зниженню рівня ТБК-АП на 34 %, активності КАТ – на 20 % порівняно з групою тварин із STZ+N-діабетом. Причому показник активності даного ферменту в групі тварин, які отримували галевіт, перебував на рівні контролю.

Під впливом фітокомпозиції на основі козлятника лікарського спостерігали зниження рівня ендогенної інтоксикації: вміст МСМ<sub>1</sub> зменшився на 20 %, МСМ<sub>2</sub> – на 35 %. При застосуванні галевіту відзначали зменшення рівня МСМ<sub>1</sub> на 22 %, МСМ<sub>2</sub> – на 40 % порівняно з групою тварин із ЦД 2 типу, які не отримували препаратів корекції. Рівень ферментів АлАТ та АсАТ, який достовірно зростав при моделюванні патології, суттєво знижувався при використанні галевіту (див. табл. 3).

Встановлені зміни біохімічних показників крові за умов змодельованого ЦД 2 типу вказу-

ють на суттєві порушення функціонування різних органів та систем, що узгоджуються з особливостями клінічного перебігу ЦД 2 типу в піддослідних тварин.

**ВИСНОВКИ.** 1. Отримані результати дозволяють стверджувати, що за допомогою стрептозотину з попереднім введенням нікотинаміді було відтворено модель ЦД 2 типу, яка супроводжувалася змінами основних показників вуглеводного та ліпідного обміну.

2. Двадцятиоденне внутрішньошлункове введення фармацевтичного засобу під умовною назвою “Галевіт” сприяло зниженню рівня глікемії, а також відіграло важливу роль у метаболізмі, транспорті та регуляції рівня холестеролу і тригліцеролів, зменшувало зростання рівня активності цитолітичних ферментів.

3. З огляду на ефективну гіпоглікемічну дію козлятника лікарського, яка базується на його різноманітному хімічному складі, він є перспективною сировинною базою для подальших досліджень як комплексний профілактичний засіб, що запобігає розвитку цукрового діабету 2 типу.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. International Diabetes Federation (IDF) highlights growing global impact of diabetes in 7th edition of the Diabetes Atlas / В. М. Kozak, М. Y. Tjota, К. L. Close // *Journal of Diabetes*. – 2015. – Р. 144.
2. Киселева Т. Л. Интегративные подходы к научно обоснованной фитотерапии сахарного диабета и созданию специализированных пищевых продуктов для больных сахарным диабетом 2 типа / Т. Л. Киселева, В. А. Тупельян, А. А. Кочеткова // *Курский науч.-практ. вестн. “Человек и его здоровье”*. – 2015. – № 3. – С. 110–120.
3. Хохла М. Р. Біохімічні зміни в клітинах периферичної крові щурів за умов введення екстракту *Galega officinalis* L. при цукровому діабеті 1 типу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук / М. Р. Хохла. – Чернівці : Чернів. нац. ун-т ім. Ю. Федьковича, 2013. – 20 с.
4. Кит С. М. Лекарственные растения в эндокринологии : пособие / С. М. Кит, И. С. Турчин. – К. : Здоров'я, 1986. – 80 с.
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. Gregersens S. Antihyperglycemic effects of steviolside in type 2 diabetic subjects / S. Gregersens, P. B. Jeppesen, J. J. Holst // *Metabolism*. – 2004. – **53**, № 1. – Р. 73–76.
7. Хохла М. Р. Дослідження компонентного складу екстракту козлятника лікарського / М. Р. Хохла // *Вісн. Львів. ун-ту. Серія біологічна*. – 2013. – Вип. 62. – С. 55–60.
8. Науменко В. Г. Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету / В. Г. Науменко // *Международ. эндокрин. журн.* – 2006. – № 1 (3). – С. 55–60.
9. Kania M. Surowce roślinne w cukrzycy typu 2 / Małgorzata Kania, Natalia Derebecka // *Borgis. – Postępy Fitoterapii*. – 2010. – **2**. – S. 76–84.
10. Кліщ І. М. Експериментальне визначення ефективної дози сухого екстракту козлятника лікарського та його гіпоглікемічних властивостей / І. М. Кліщ, Х. І. Курило, А. С. Вольська // *Вісн. проблем біології і медицини*. – 2015. – № 4. – С. 172–175.
11. Дослідження гіпоглікемічних властивостей сухого екстракту чорниці звичайної / Х. І. Курило, І. М. Кліщ, А. С. Вольська [та ін.] // *Мед. та клініч. хімія*. – 2016. – **18**, № 2 (67). – С. 38–42.
12. Islam M. S. Nongenetic model of type 2 diabetes: a comparative study / M. S. Islam, H. Choi // *Pharmacology*. – 2007. – **79** (4). – P. 243–249.
13. Islam M. S. Comparative effects of dietary ginger and garlic investigated in type 2 diabetes model of rats / M. S. Islam, H. Choi // *Journal of Medicinal Foods*. – **11** (1). – P. 152–159.
14. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.
15. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // *Лаб. дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
16. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // *Лаб. дело*. – 1983. – № 3. – С. 33–35.

## REFERENCES

1. Kozak, B.M., Tjota, M.Y., & Close, K.L. (2015). International Diabetes Federation (IDF) highlights growing global impact of diabetes in 7th edition of the Diabetes Atlas. *Journal of Diabetes*, 144.
2. Kiselova, T.L., Tupelyan, V.A., & Kochetkova, A.A. (2015). Integrativnyye podkhody k nauchno obosnovanoy fitoterapii sakharnogo diabeta i sozdaniyu spetsializirovanykh pishchevykh produktov dlya bolnykh sakharnym diabetom 2 tipa [Integrative approaches to scientifically based phytotherapy of diabetes mellitus and the creation of specialized food products for patients with type 2 diabetes mellitus]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i yego zdorovye"*. – *Kursk Scientific and Practical Bulletin "The Man and His Health"*, 3, 110-120 [in Russian].
3. Biokhimichni zminy v klitynakh peryferichnoi krovi shchuriv za umov vvedennia ekstraktu Galega officinalis L. pry tsukrovomu diabete 1 typu [Biochemical changes in rat peripheral blood cells under conditions of introduction of Galega officinalis L. extract in type 1 diabetes mellitus]. *Extended abstract of Candidate's thesis*. Chernivtsi: Cherniv. nats. un-t im. Yu. Fedkovycha [in Ukrainian].
4. Kit, S.M., & Turchin, I.S. (1986). *Lekarstvennyye rasteniya v endokrinologii: posobiye [Medicinal plants in endocrinology]*. Kiev: "Zdorovya" [in Ukrainian].
5. Rybak, V.A. & Maloshtan, L.M. (2013). Eksperymentalne doslidzhennia hipohlikemichnoi aktivnosti roslinnykh ekstraktiv [Experimental study of hypoglycemic activity of plant extracts]. *Ukrainskiy biofarmatsevtichnyi zhurnal – Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, 6, 42-45 [in Ukrainian].
6. Gregersens S., Jeppesen, P.B., & Holst, J.J. (2004). Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism*, 53.
7. Khokhla, M.R. (2013). Doslidzhennia komponentnoho skladu ekstraktu kozlyatnyka likarskoho [Investigation of the component composition of the extract of the Galega officinalis L.]. *Visnyk Lvivskoho universytetu. Seriya biolohichna – Visnyk of Lviv University. Biological series*, 62, 55-60 [in Ukrainian].
8. Naumenko, V. H. (2006). Patohenetychna terapiia uskladnen tsukrovoho diabeta [Pathogenetic therapy of complications of diabetes mellitus]. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskyy zhurnal – International Endocrinology Journal*, 1, 55–60 [in Ukrainian].
9. Kania, M., & Derebecka, N. (2010) Surowce roślinne w cukrzycy typu 2. *Postępy Fitoterapii*, 2, 76-84.
10. Klishch, I.M., Kurylo, Kh.I., & Volska, A.S. (2015). Eksperymentalne vyznachennia efektyvnoi dozy sukhoho ekstraktu kozlyatnyka likarskoho ta yoho hipohlikemichnykh vlastyvostei [Experimental determination of the effective dose of the dry extract of the medicinal plant and its hypoglycemic properties]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny – Journal of Biology and Medicine*, 4, 172-175 [in Ukrainian].
11. Kurylo, Kh.I., Klishch, I.M., & Volska, A.S. (2016). Doslidzhennia hipohlikemichnykh vlastyvostei sukhoho ekstraktu chornytysi zvychainoi [Investigation of hypoglycemic properties of dry bilberry extract common]. *Medychna ta klinichna khimiia – Medical and Clinical Chemistry*, 2, 38-42 [in Ukrainian].
12. Islam, M.S., & Choi, H. (2007). Nongenetic model of type 2 diabetes: a comparative study. *Pharmacology*, 79 (4), 243-249.
13. Islam, M.S., & Choi, H. Comparative effects of dietary ginger and garlic investigated in type 2 diabetes model of rats. *Journal of Medicinal Foods*, 11 (1), 152-159.
14. Kamyshnikov, V.S. (2004) *Spravochnik po kliniko-biokhimicheskim issledovaniyam i laboratornoy diagnostike [Handbook on clinical and biochemical research and laboratory diagnostics]*. Moscow: MEDpress [in Russian].
15. Korolyuk, M.A., Ivanova, L.I. & Mayorova, I.G. (1988). Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method for determination of catalase activity]. *Lab. delo – Laboratory Business*, 1, 16-19 [in Russian].
16. Gavrilov, V.B., & Mishkorudnaya, V.B. (1983). Spektrofotometricheskoye opredeleniye soderzhaniya gidroperokisey lipidov v plazme krovi [Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in blood plasma]. *Lab. Delo – Laboratory Business*, 3, 33-35 [in Russian].

К. И. Курило, И. Н. Клищ

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ КОЗЛЯТНИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В КРОВИ ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

### Резюме

**Вступление.** Сахарный диабет (СД) – одна из самых распространенных и актуальных проблем здравоохранения, которая приобрела характер эпидемии и признана экспертами ВООЗ заболеванием XXI в. На сегодня возможности лечения СД значительно возросли, однако фитотерапия остается неотъемлемой частью в его профилактике и лечении. Перспективным растительным сырьем, которое можно использовать для разработки противодиабетических фитопрепаратов, является Galega officinalis L. (козлятник лекарственный, галега лекарственная).

**Цель исследования** – изучить влияние фармацевтического средства, которое содержит комбинацию козлятника лекарственного, черники обыкновенной и таурина, а также его липосомальной формы под условным названием "Галевит" у животных с экспериментальным СД 2 типа.

**Методы исследования.** Объектом исследований выбрано траву козлятника лекарственного. Исследования проводили на 40 белых нелинейных крысах-самцах массой 260–280 г. Для моделирования СД 2 типа использовано стрептозотоцин (STZ, “Sigma”, США). STZ растворяли *ex tempore* и вводили на цитратном буфере (рН 4,5). СД 2 типа моделировали по методике M. Islam, H. Choi (2007) путем однократного внутривентриального введения крысам раствора стрептозотоцина в дозе 65 мг/кг массы тела животного. За 15 мин до введения STZ интраперитонеально вводили никотинамид (N) в дозе 230 мг/кг. Животные находились на высококалорийной диете в течение 12 недель до введения STZ. Исследуемые средства вводили внутривентриально один раз в день в течение 21 суток. Первое введение средств начинали через 24 часа после индукции диабета. Группа животных контрольной патологии по аналогичной схеме получала растворитель – дистиллированную воду. Крысы методом слепой выборки были рандомизированы на 4 группы. В сыворотке крови определяли содержание глюкозы и гликозилированного гемоглобина, холестерина, триацилглицерола, липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности.

**Результаты и обсуждение.** Полученные результаты позволяют утверждать, что с помощью стрептозотоцина с предварительным введением никотинамида была воспроизведена модель СД 2 типа. Внутривентриальное введение галегита в течение 21 дня способствовало снижению уровня гликемии, а также играло важную роль в метаболизме, транспорте и регуляции уровня холестерина и триглицеролов, уменьшало рост уровня активности цитологических ферментов.

**Вывод.** Учитывая эффективное гипогликемическое действие козлятника лекарственного, он является перспективным сырьем для профилактики и лечения СД 2 типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; козлятник лекарственный; галевит.

Kh. I. Kurylo, I. M. Klishch

I. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

## COMPARATIVE EFFECT OF PHARMACEUTICALS ON THE BASIS OF GALEGA OFFICINALIS ON THE BIOCHEMICAL INDICATORS IN THE BLOOD OF ANIMALS WITH TYPE 2 EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

### Summary

**Introduction.** Diabetes mellitus (DM) is one of the most widespread and topical health issues that has become epidemic and recognized by WHO experts in the 21st century. Today, the ability to treat diabetes has increased significantly, but phytotherapy remains an integral part of the prevention and treatment of diabetes. A promising plant material that can be used for the development of antidiabetic herbal remedies is *Galega officinalis* L. (Medicinal Gout, Medicinal Galega).

**The aim of the study** – to investigate the effects of a pharmaceutical product containing a combination of the *Galega officinalis* L., common bilberries and taurine, as well as its liposomal form under the conventional name “Galevit” in animals with experimental DM type 2.

**Research Methods.** The object of the research was the choice of medicinal herb *Galega officinalis*. The studies were conducted on 40 white non-linear male rats weighing 260–280 g. Streptozotocin (STZ, “Sigma”, USA) is used for modeling DM type 2. STZ was dissolved *ex tempore* and injected on citrate buffer (pH 4.5). DM type 2 was modeled according to M. Islam, H. Choi (2007) by means of a single intraperitoneal injection of streptozotocin solution in rats at a dose of 65 mg/kg of body weight of the animal. In 15 min before administration of STZ, intraperitoneally administered nicotinamide (N) at a dose of 230 mg/kg. Rats were on a high-calorie diet for 12 weeks before the introduction of STZ. The investigated products were injected intragastrically once a day for 21 days. The first injection of drugs began 24 hours after the induction of diabetes. A group of animals of control pathology received a solvent – distilled water according to a similar scheme. The blind animal is randomly assigned to 4 groups. In serum, glucose and glycosylated hemoglobin (HbA1C), TC, TG, LDL, HDL contents were determined.

**Results and Discussion.** The obtained results suggest that with the help of streptozotocin with the previous administration of nicotinamide, a model of DM 2 type was reproduced. Intestinal administration of Galevita during 21 days contributed to lowering the level of glycemia, and also played an important role in the metabolism, transport and regulation of cholesterol and triglycerols, and reduced the increase in the level of activity of cytolytic enzymes.

**Conclusions.** Taking into account the effective hypoglycemic effect of the medicine, medicinal herb *Galega officinalis* L. is a promising raw material for the prevention and treatment of the development of type 2 diabetes.

KEY WORDS: diabetes mellitus type 2; medicinal herb *Galega officinalis* L.; Galevit.

Отримано 26.07.17

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.