

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ ТРАВИ *TAGETES PATULA L* ЗА УМОВ СРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДІАБЕТУ У ЩУРІВ

©Н. А. Цубанова¹, Н. І. Волощук², Г. Б. Галевич²

Львівська медична академія імені А. Крупинського¹

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова²

РЕЗЮМЕ. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2) є однією з найважливіших медико-соціальних проблем в усьому світі через щорічне збільшення кількості хворих на ЦД 2, прогресивний перебіг захворювання, тяжкість ускладнень, обмежений асортимент лікарських препаратів. За даними міжнародних досліджень, значну частку клінічних випадків пов'язують із попереднім ураженням підшлункової залози лікарськими засобами. Перспективним об'єктом для зниження токсичної дії деяких лікарських засобів на підшлункову залозу можна вважати лікарську рослину сировину із антиоксидантною та цитопротекторною дією.

Метою нашої роботи було оцінити вплив екстракту трави *Tagetes Patula L* на зміну клінічних та біохімічних показників за умов стрептозотоцинового діабету.

Матеріал і методи. Експериментальний цукровий діабет у щурів моделювали однократним внутрішньочеревним введенням стрептозотину (55 мг/кг) на тлі гіперкалорійної дієти. Досліджуваний сухий екстракт трави чорнобривців розлогих (ЕТЧР) та референс-препарати вводили у дозах 25, 25 та 0,6 мг/кг відповідно. Визначали динаміку маси тіла тварин, вміст глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), ТБК-реактивних, відновленого глутатіону, каталази, маркери ліпідного обміну (холестерол, тригліцериди). Отримані результати обраховували методами описової статистики, вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати. За умов експериментального стрептозотоцинового діабету ЕТЧР нормалізує масу тіла тварин, вірогідно зменшує гіперглікемію (в 1,2 раза, HbA1c у 1,1 раза, інсуліну в 1,4 раза), нормалізує показники ліпідного обміну (знижує рівні тригліцеридів у 1,2 раза, холестеролу в 2,1 раза, зменшує прояви оксидативного стресу (знижує вміст ТБК-реактивних на 61 %) та нормалізує ендogenous антиоксидантний захист (підвищує активність каталази на 48,1 %, вміст вільного глутатіону на 73,2 %) відносно показників нелікованих тварин.

Висновки. ЕТЧР чинить значну антидіабетичну дію за умов стрептозотоцинового діабету. За досліджуваною фармакологічною активністю ЕТЧР перевищує дію препарату порівняння Силімарину, за здатністю нормалізувати показники ліпідного обміну та антиоксидантною дією перевищує ефективність глібенкламід.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: екстракт трави *Tagetes Patula L*; стрептозотоциновий діабет; Силімарин; Глібенкламід; антидіабетична дія; антиоксидантна активність; метаболічні розлади; лікарські рослини.

Вступ. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2), на який, за даними ВООЗ, припадає 90 % клінічних випадків діабету, характеризується неухильною тенденцією до зростання, прогресивним перебігом захворювання, тяжкістю ускладнень, та є серйозним викликом для системи охорони здоров'я [1]. Особливо гостро ця проблема стоїть в Україні, де через повномасштабну війну реєструють значне збільшення первинних випадків ЦД 2, що експерти пояснюють масштабними психо-когнітивними розладами у населення (посттравматичний синдром, стрес, депресія тощо, а також ураженням підшлункової залози надмірним/неадекватним застосуванням лікарських засобів (ЛЗ) [2, 3].

За даними Sosnowski K. із співавт. (2022) [4], деструктивний вплив ЛЗ на підшлункову залозу – це гетерогенна група побічних ефектів, які спричиняють пошкодження клітин підшлункової залози, із залученням різних механізмів дії, таких як гіперсенсibiliзація, звуження сфінктера Одді, прямі цитотоксичні та метаболічні ефекти на клітини підшлункової залози та дозозалежна ідіосинкразія, що, у свою чергу, призводять до інтрапанкреатичної активації панкреатичних ферментів із наступ-

ним розвитком медикаментозного гострого панкреатиту, а в деяких випадках цукрового діабету. Діабетогенний ефект ЛЗ, який розуміють як порушення секреції інсуліну, може виникати через пряме руйнування β -клітин, системну токсичність, що впливає на острівці підшлункової залози та транспортери глюкози на клітинній мембрані, індукцію аутоімунної відповіді Th1-типу та порушення потенціалозалежного кальцієвого каналу в β -клітинах, стресу ендоплазматичного ретикулуму.

На сьогодні відомо, що більше 100 ЛЗ мають підтверджені клінічні випадки ураження підшлункової залози [5, 6] із подальшим розвитком ЦД. Більшість клінічних випадків ураження підшлункової залози ЛЗ мають легкий або середній ступінь тяжкості; однак можливі тяжкі та навіть летальні випадки.

Лікування ураження підшлункової залози, у тому числі внаслідок застосування ЛЗ, вимагає розробки та впровадження нових препаратів із полімодальною дією, що здатні нормалізувати показники вуглеводного та ліпідного обміну, відновлювати ферментативну активність, чинити антиоксидантну та мембранопротекторну дію.

На наш погляд, перспективним лікарським засобом у терапії ЦД 2, у тому числі індукованого ЛЗ, можна вважати препарати на основі лікарської рослинної сировини, які зазвичай характеризуються полімодальною фармакологічною дією, добре переносяться пацієнтом та мають незначні побічні ефекти.

Ученими Тернопільського національного медичного університету під керівництвом проф. Марчишин С. М. було отримано новий сухий екстракт трави Чорнобривців розлогих (*Tagetes patula* L), далі ЕТЧР, який пропонується досліджувати як потенційний засіб для терапії медикаментозних уражень, у тому числі підшлункової залози.

Метою даного дослідження було оцінити вплив сухого екстракту трави *Tagetes Patula* L на зміну клінічних та біохімічних показників за умов стрептозотоцинового діабету.

Матеріал і методи дослідження. Експерименти виконані на білих нелінійних щурах-самцях масою 180–220 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію. Дослідження проводили відповідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Експериментальний цукровий діабет на тлі висококалорійної дієти моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення стрептозотину (СПЦ, StZ, "Sigma", США) дозою 55 мг/кг у вигляді 5 % розчину в цитратному буфері, рН 4,5 на 14 добу утримання щурів на висококалорійній дієті (білки – 20,0 %, жири – 60,0 %, вуглеводи – 20,0 % від загального калоражу) [7, 8]. Після ін'єкції СПЦ і до виведення тварин із експерименту наступні 14 днів тварини продовжували отримувати висококалорійну дієту. Оцінку ступеня розвитку експериментального цукрового діабету проводили через 2 тижні після введення діабетогенного агента (СПЦ). Зміни маси тіла тварин реєстрували кожні 7 діб.

Згідно з метою роботи тварини були поділені на групи по 8 голів у кожній. 1 група – контроль (К) (тваринам вводили розчинники); 2 група – контрольна патологія (КП) без корекції (отримували висококалорійну дієту 28 днів із введенням СПЦ на 14 день); тваринам 3, 4 та 5 груп на тлі модельної патології перорально вводили ЕТЧР або препарати порівняння – силімарин по 25 мг/кг (таблетки, «Дарсил», ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) або глібенкламід по 0,6 мг/кг (таблет-

ки, 5 мг, «Глібенкламід», АТ «Фармак», Україна), відповідно у лікувально-профілактичному режимі за 2 тижні перед, та 2 тижні після ін'єкції СПЦ. Вибір доз досліджуваних препаратів ґрунтувався на даних попередніх досліджень та результатах перерахунку дози для людини згідно з коефіцієнтом видової чутливості [7, 9, 10].

Для досліджень використовували периферичну кров із хвостової вени, сироватку крові. Периферичну кров отримували з кінчика хвоста шляхом нанесення поверхневих насічок з використанням скарифікатора, сироватку крові – центрифугуванням цільної венозної крові при 1500 об/хв протягом 20 хв. Тварин знеживлювали методом декапітації під пропофоловим наркозом («Fresepius Kabі» 60 мг/кг в/о). Аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Ерпендорф і зберігали при -20 °С до моменту проведення аналізу.

Вміст глюкози визначали в периферичній крові щурів із використанням глюкометра Accu-Chek Active (Rouche Group, Німеччина). Рівень інсуліну в сироватці крові оцінювали імуноферментним методом із використанням набору «Insulin ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.», США) згідно з інструкціями фірм-виробників на аналізаторі STAT-FAX 303+ (США) при довжині хвилі 450 нм (диференційний фільтр – 630 нм). Вміст глікозильованого гемоглобіну визначали спектрофотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за стандартним набором реактивів «Гемоглобін глікозильований» (ПрАТ «Реагент», Україна). Рівень ТБК-реактивів визначали спектрофотометрично за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [11]. Вміст відновленого глутатіону визначали за реакцією з 5,5'-дітіобіс(2-нітробензоатом) [12]. Активність каталази визначали за методикою Storrie і Madden, як описано в роботі [13]. Вміст загального холестеролу та тригліцеридів у сироватці крові визначали за допомогою стандартного набору реактивів виробництва «Філісіт-Діагностика» (Україна). Статистичну обробку отриманих результатів проводили стандартними методами із застосуванням програми «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890). Перевірку нормальності розподілу проводили з використанням критерію Шапіро – Уїлка. Отримані результати представляли у вигляді середнього значення (М) та середньої помилки середнього (m). Достовірність відмінностей показників у незв'язаних вибірках визначали з використанням непараметричного U-критерію Манна – Уїтні. Статистично вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати й обговорення. Інтегральним показником розвитку ЦД 2-го типу із набутими метаболічними розладами є зміни маси тіла тварин (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка змін маси тіла (г) за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету ($M \pm m$)

Умови досліджу	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
	Висококалорійна дієта та СПЦ діабет			
Контроль (n=8)	+5,62±0,32	+5,75±0,41	+5,50±0,33	+5,50±0,27
Контрольна патологія (n=8)	+17,0±1,05 *	+17,2±1,29 *	+18,5±1,36 *	+18,5±1,24 *
ЕТЧР, 25 мг/кг (n=8)	+6,50±0,46 # \$ @	+6,50±0,49 # \$ @	+7,00±0,63 # \$ @	+7,00±0,63 # \$ @
Силімарин, 25 мг/кг (n=8)	+13,0±0,82 * #	+13,7±0,75 * #	+14,1±0,72 * #	+14,0±0,71 * #
Глібенкламід, 0,6 мг/кг (n=8)	+10,7±0,65 * #	+11,9±0,67 * #	+11,2±0,53 * #	+10,5±0,33 * #

Примітки: СПЦ діабет – стрептозотоциновий діабет; + – приріст маси тіла;

1. Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю: * – $p < 0,001$;

2. Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: # – $p < 0,01$;

3. Статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину: \$ – $p < 0,01$;

4. Статистично значущі відмінності з показниками групи, що отримувала Глібенкламід: @ – $p < 0,01$.

У тварин групи контролю зареєстровано фізіологічний приріст маси тіла за тиждень у середньому 5–6 г. Група контрольної патології за умов комбінації висококалорійної дієти та СПЦ діабету з першого тижня дослідження характеризувалася надмірним набором маси тіла, який вірогідно у 3,0–3,4 раза ($p < 0,001$) перевищував відповідний показник групи контролю.

Ведення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг у лікувально-профілактичному режимі нормалізувало показ-

ник маси тіла, набір ваги відбувався в межах фізіологічної норми, статистично значущих відмінностей із тваринами групи інтактного контролю не було виявлено. Слід зазначити наявність достовірної різниці показників у тварин групи ЕТЧР із групами контрольної патології ($p < 0,01$), препаратом порівняння Глібенкламідом ($p < 0,01$) та препаратом порівняння Силімарином ($p < 0,01$).

Зміни показників вуглеводного обміну наведені у таблиці 2.

Таблиця 2. Зміни показників вуглеводного обміну в щурів за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету ($M \pm m$)

Умови досліджу	Глюкоза, ммоль/л	НbA1c, г/л	Інсулін, $\mu\text{U}/\text{мл}$
Контроль (n=8)	5,19±0,20	5,39±0,14	5,72±0,15
Контрольна патологія (n=8)	7,92±0,26 *	6,80±0,12 *	10,1±0,24 *
ЕТЧР, 25 мг/кг (n=8)	6,45±0,11 * # \$ @	6,01±0,64 * # \$ @	7,41±0,17 * # \$ @
Силімарин, 25 мг/кг (n=8)	7,37±0,11 * @	6,46±0,12 * @	9,45±0,15 * @
Глібенкламід, 0,6 мг/кг (n=8)	5,85±0,12 #	5,47±0,11 #	6,09±0,07 #

Примітки:

1. Статистично значущі відмінності з показниками групи контролю: * – $p < 0,001$;

2. Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: # – $p < 0,05$;

3. Статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину: \$ – $p < 0,01$;

4. Статистично значущі відмінності з показниками групи, що отримувала Глібенкламід: @ – $p < 0,01$.

Відтворений на тваринах стрептозотоциновий діабет на тлі гіперкалорійної дієти із надлишком жирів та вуглеводів подібний за клінічними симптомами до ЦД 2-го типу та у тварин групи контрольної патології верифікований за гіперглікемією (підвищення на 52,6 % ($p < 0,001$) вмісту глюкози у крові), підвищенням на 26 % ($p < 0,001$) глікованого гемоглобіну та компенсаторним підвищенням секреції інсуліну (на 76 %, $p < 0,001$) β -клітинами,

що надалі може призвести до поступового виснаження їх резерву.

Нормалізація показників вуглеводного обміну найбільш виражено відбулася за умов введення Глібенкламід (табл. 2), для якого характерна гіпоглікемічна дія, обумовлена підвищенням секреції інсуліну β -клітинами острівців підшлункової залози та нормалізація рівня НbA1c [14]. Введення ЕТЧР достовірно зменшувало патологічну

гіперглікемію (у 1,2 раза ($p<0,05$)), HbA1c у 1,1 раза ($p<0,05$), рівень інсуліну в 1,4 раза ($p<0,05$) відносно групи контрольної патології.

Слід зазначити, що препарат порівняння Силімарин достовірно поступався за нормалізацією показників вуглеводного обміну ЕТЧР та не мав статистично значущих відмінностей із групою контрольної патології.

Висококалорійна дієта та ураження підшлункової залози СПЦ характеризувалося також розвитком

метаболічних розладів із підвищенням на 47,5 % ($p<0,05$) вмісту тригліцеридів, на 144 % ($p<0,05$) рівня холестеролу відносно групи контролю (табл. 3).

Лікувально-профілактичне введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг нормалізувало досліджувані показники ліпідного обміну, зафіксовано вірогідне зниження тригліцеридів у 1,2 раза ($p<0,01$), холестеролу в 2,1 раза ($p<0,01$) відносно групи контрольної патології.

Таблиця 3. Зміни показників ліпідного обміну у щурів за умов 4-тижневої висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету ($M\pm m$)

Умови досліджу	Тригліцериди, г/л	Холестерол, мкмоль/л
Контроль (n=8)	2,55±0,14	1,86±0,09
Контрольна патологія (n=8)	3,74±0,13 *	4,55±0,19 *
ЕТЧР, 25 мг/кг (n=8)	2,97±0,09 * # \$	2,17±0,07 * # \$
Силімарин, 25 мг/кг (n=8)	3,47±0,07 * @	3,24±0,14 * # @
Глібенкламід, 0,6 мг/кг (n=8)	3,07±0,12 * #	2,25±0,10 * #

Примітки:

1. Статистично значущі відмінності з показниками групи контролю: * – $p<0,05$;
2. Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: # – $p<0,01$;
3. Статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину: \$ – $p<0,01$;
4. Статистично значущі відмінності з показниками групи, що отримувала Глібенкламід: @ – $p<0,05$.

Щодо препаратів порівняння, ЕТЧР за впливом на відновлення показників ліпідного обміну вірогідно перевищував ефективність Силімарину і продемонстрував стійку тенденцію по перевищення фармакологічного впливу Глібенкламїду.

Відомо, що у патогенезі метаболічного дисбалансу та ЦД 2 вагомим чинником є розвиток оксидативного стресу, який, за даними ряду авторів, індукує потужні ушкодження на рівні органів,

клітин, мітохондрій [15–17]. Відтворений експериментальний СПЦ діабет на тлі висококалорійної дієти характеризувався розвитком потужного оксидативного стресу із збільшенням у тварин групи контрольної патології вмісту ТБК-реактивів у 3,3 раза ($p<0,001$) та зменшенням ендogenous антиоксидантного захисту (зниження активності каталази в 1,7 раза ($p<0,001$), ВГ у 1,9 раза ($p<0,001$) відносно групи інтактного контролю (табл. 4).

Таблиця 4. Зміни показників ПОЛ-АОС у щурів за умов 4-тижневої висококалорійної вуглеводної дієти та стрептозотоцинового діабету ($M\pm m$)

Умови досліджу	ТБК-реактанти, мкмоль/л	Каталаза, мкат/л	ВГ, ум.од.
Контроль (n=8)	0,94±0,05	0,47±0,02	67,4±1,58
Контрольна патологія (n=8)	3,11±0,11 *	0,27±0,02 *	34,4±1,51 *
ЕТЧР, 25 мг/кг (n=8)	1,21±0,09 * # \$ @	0,40±0,02 * # \$ @	59,6±1,77 * # \$ @
Силімарин, 25 мг/кг (n=8)	2,01±0,09 * # @	0,35±0,01 * # @	49,0±1,27 * # @
Глібенкламід, 0,6 мг/кг (n=8)	2,71±0,05 * #	0,31±0,01 *	37,5±1,57 *

Примітки:

1. Статистично значущі відмінності з показниками групи контролю: * – $p<0,001$;
2. Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: # – $p<0,05$;
3. Статистично значущі відмінності з показниками групи Силімарину: \$ – $p<0,01$;
4. Статистично значущі відмінності з показниками групи, що отримувала Глібенкламід: @ – $p<0,01$.

ЕТЧР чинив потужну антиоксидантну дію зі зниженням ТБК-реактивів на 61,1 % ($p<0,05$), нормалізацією (підвищенням) активності катала-

зи на 48,1 % ($p<0,05$), вмісту ВГ на 73,2 % ($p<0,05$) відносно групи контрольної патології. Слід зазначити, що для ЕТЧР у дозі 25 мг/кг за антиоксидант-

ним ефектом встановлено статистично значущі відмінності з препаратами порівняння Силімарином та Глібенкламідом, які вірогідно поступалися досліджуваному екстракту.

На нашу думку, ефективність екстракту трави чорнобривців розлогих зумовлена його фітохімічним складом: гідроксикоричні кислоти (5,07 %), флавоноїди (7,45 %), дубильні речовини (8,68 %), які, за даними багатьох міжнародних досліджень, мають потужну антиоксидантну та цитопротекторну дію [18–21]. У попередніх дослідженнях було встановлено гепатопротекторну, антиоксидантну та мембранопротекторну дію ЕТЧР у дозі 25 мг/кг та доведено низьку токсичність нового екстракту [9].

Нормалізація досліджуваних показників на тлі висококалорійної дієти та стрептозотоцинового діабету за умов лікувально-профілактичного введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг реалізується, ймовірно, за рахунок значного вмісту біофлавоноїдів, а саме хлорогенової кислоти, розмаринової кислоти, кумарової кислоти, ферулової кислоти, апігеніну, рутину, гіперозиду, ізокверцетину, кверцетину та лютеоліну [22, 23], що зіставно з даними літератури. У дослідженні Yoon D. S. із співавт. (2021) [24] доведено, що введення гідроксикоричних кислот, а саме кумарової кислоти, експериментальним тваринам із ожирінням, метаболічним синдромом та підтвердженою інсулінрезистентністю, відновлює розмір адипоцитів, нормалізує рівень лептину в плазмі, чинить потужну антиоксидантну дію, зменшує активність печінкових ліпогенних ферментів та експресію мРНК запальних генів у епідермальній білій жировій тканині та печінці. Крім того, миші, які отримували кумарову кислоту, продемонстрували нижчий рівень глюкози в крові натщесерце із відновленням індексу НОМА.

Недавні дослідження показали, що р-кумарова кислота, гідроксикорична фенольна кислота, потенційно активують периферичний шлях AMP-активованої протеїнкінази (АМРК) та чинять сприятливий вплив на метаболізм глюкози. Введення гідроксикоричних кислот сприяло активації АМРК печінки шляхом активації кінази S6, крім того, підвищувало чутливість гіпоталамуса до лептину, що привело до збільшення експресії проопіомеланокортину (РОМС), зниження експресії пептиду, пов'язаного з стимуляцією апетиту, і відповідно зменшувало щоденне споживання їжі. Загалом лікування гідроксикоричними кислотами покращило контроль рівня глюкози в крові, толерантність до глюкози та чутливість до інсулі-

ну, через посилення передачі сигналів лептину до гіпоталамуса та нормалізації гомеостазу глюкози в усьому організмі, через диференційний вплив на активацію АМРК [25].

Кемпферол, кверцетин та гідроксикоричні кислоти, за результатами дослідження Yamada S. із співавт. (2004) [26], знижують інсулінорезистентність та нормалізують поглинання глюкози клітинами.

Флавоноїди, які у великій кількості містяться у стандартизованому екстракті чорнобривців розлогих, загальновідомі не лише потужною антиоксидантною, а й антидіабетичною дією.

За результатами дослідження Naz R. із співавт. (2023) [27] флавоноїди, фенольні кислоти, дубильні речовини можуть модулювати перебіг цукрового діабету шляхом захисту β-клітин підшлункової залози, сприяти проліферації β-клітин, знижувати апоптоз β-клітин та інгібувати α-глюкозидазу або α-амілазу. Крім того, ці сполуки мають антиоксидантну, протизапальну дію, модулюють вуглеводний і ліпідний обмін, оптимізують окиснювальний стрес, знижують резистентність до інсуліну та стимулюють підшлункову залозу до секреції інсуліну. Вони також активують передачу сигналів інсуліну та інгібують травні ферменти, регулюють мікробіоту кишечника, покращують метаболізм жирової тканини, пригнічують всмоктування глюкози та пригнічують утворення кінцевих продуктів глікації.

Отже, досліджуваний стандартизований ЕТЧР поступався Глібенкламідом за впливом на нормалізацію вуглеводного обміну, але вірогідно перевищував референс-препарат за антиоксидантною дією та здатністю нормалізувати ліпідний обмін у тварин. Препарат порівняння Силімарин за всіма досліджуваними показниками статистично значуще поступався досліджуваному екстракту.

Висновки. За умов експериментального ураження підшлункової залози лікарським препаратом стрептозотоцином та висококалорійної дієти введення нового екстракту трави чорнобривців розлогих у лікувально-профілактичному режимі у дозі 25 мг/кг чинить потужний нормалізуювальний вплив на вуглеводний обмін, ліпідний обмін, відновлює баланс показників у системі перекисного окислення ліпідів – антиоксидантної дії.

Перспективи подальших досліджень. Екстракт трави чорнобривців розлогих є перспективним об'єктом для подальших доклінічних досліджень з метою створення на його основі ефективного фітопрепарату для профілактики та лікування уражень підшлункової залози.

ЛІТЕРАТУРА

1. Noncommunicable diseases: Mortality. World Health Organization. Електронний ресурс: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-mortality>. Дата останнього перегляду 29.10.2024.
2. Первинна медична допомога в Україні: досягнутий прогрес і наступні кроки: аналіз даних за 2020–2021 р.: серія аналітичних записок. – Копенгаген : Європейське регіональне бюро ВООЗ; 2023». – World Health Organization, 2023. – 68 с. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Номер документа: WHO/EURO:2023-7087-46853-69102.
3. Manchuri K. M. Analytical Methodologies to Detect N-Nitrosamine Impurities in Active Pharmaceutical Ingredients, Drug Products and Other Matrices / K. M. Manchuri, M. A. Shaik, V. S. Gopireddy // *Chem Res Toxicol.* – 2024. – No. 37(9). – P.1456–1483. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.4c00234.
4. Sosnowski K. Pancreas and Adverse Drug Reactions: A Literature Review / K. Sosnowski, P. Nehring, A. Przybytkowski // *Drug Saf.* – 2022. – No. 45 (9). – P. 929–939. DOI: 10.1007/s40264-022-01204-0
5. Jones M. R. Drug-induced acute pancreatitis: a review / M. R. Jones, O. M. Hall, A. M. Kaye // *Ochsner J.* – 2015. – No. 15 (1). – P. 45–51.
6. Akshintala V.S. Uncomplicated Acute Pancreatitis: Evidenced-Based Management Decisions / V. S. Akshintala, A. Kamal, V. K. Singh // *Gastrointest Endosc Clin N Am.* – 2018. – No. 28 (4). – P. 425–438. DOI: 10.1016/j.giec.2018.05.008
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації ; за ред. О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – 528 с.
8. Hypoglycemic Effects of Gynura divaricata (L.) DC Polysaccharide and Action Mechanisms via Modulation of Gut Microbiota in Diabetic Mice / Y. Zhu, D. Wang, S. Zhou, T. Zhou // *J Agric Food Chem.* – 2024. – No. 72 (17). – P. 9893–9905. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c00626.
9. Цубанова Н. А. Вплив екстракту трави *Tagetes Patula* L. на морфоструктурні зміни підшлункової залози за умов експериментального стрептозотоксин-індукованого ураження / Н. А. Цубанова, Н. І. Волощук, Г. Б. Галевич // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2023. – № 17 (5). – P. 338–347. <https://doi.org/10.33250/17.04.338>.
10. Tsubanova N. Antioxidant and anticytolytic action as the basis of the Pancreo-Plant® hepatoprotective effect in acute liver ischemia / N. Tsubanova, L. Trutaieva // *Ceska Slov Farm.* – 2021. – No. 70 (3). – P. 102–108.
11. Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test / M. Mihara, M. Uchiyama // *Anal Biochem.* – 1978. – Vol. 86, No. 1. – P. 271–278. DOI: 10.1016/0003-2697(78)90342-1.
12. Glutathione disulfide as an index of oxidative stress during postischemic reperfusion in isolated rat hearts / R. J. Verbunt, W. G. van Dockum, E. M. Bastiaanse [et al.] // *Mol Cell Biochem.* – 1995. – No. 1. – P. 85–93. DOI: 10.1007/BF00926745.
13. Undyala V. Targeted intracellular catalase delivery protects neonatal rat myocytes from hypoxia-reoxygenation and ischemia-reperfusion injury / V. Undyala, S. R. Terlecky, R. S. Vander Heide // *Cardiovasc Pathol.* – 2011. – Vol. 20, No. 5. – P. 272–80. DOI: 10.1016/j.carpath.2010.06.011.
14. Zhu Y. Evaluation of Gamma Amino Butyric Acid (GABA) and Glibenclamide Combination Therapy in Streptozotocin Induced Diabetes / Y. Zhu, S. Devi, M. Kumar, R. S. Dahiya // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* – 2021. – Vol. 21, No. 11. – P. 2005–2016. DOI: 10.2174/1871530320666201208110945.
15. Zygula A. Oxidative stress markers in saliva and plasma differ between diet-controlled and insulin-controlled gestational diabetes mellitus / A. Zygula, P. Kosinski, A. Zwierchowska // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2019. – No. 148. – P. 72–80. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.11.021.
16. The mitochondrial Na(+)/Ca(2+) exchanger may reduce high glucose-induced oxidative stress and nucleotide-binding oligomerization domain receptor 3 inflammation activation in endothelial cells / Y. Zu, L. J. Wan, S. Y. Cui [et al.] *J Geriatr Cardiol.* – 2015. – No. 12 (3). – P. 270–278. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.03.003.
17. Zorena K. Air Pollution, Oxidative Stress, and the Risk of Development of Type 1 Diabetes / K. Zorena, M. Jaskulak, M. Michalska // *Antioxidants (Basel).* – 2022. – No. 11(10). – P. 1908. DOI: 10.3390/antiox11101908.
18. The complete chloroplast genome of Mexican marigold (*Tagetes erecta* L., Asteraceae) / Z. C. Zhang, S. H. Hu, Y. Q. Peng, H. S. Yan // *Mitochondrial DNA B Resour.* – 2019. – No. 4 (2). – P. 3587–3588. DOI: 10.1080/23802359.2019.1677191.
19. Di Lorenzo C. Polyphenols and Human Health: The Role of Bioavailability / C. Di Lorenzo, F. Colombo, S. Biella // *Nutrients.* – 2021. – No. 13 (1). – P. 273–278. DOI: 10.3390/nu13010273.
20. Taofiq O. Hydroxycinnamic Acids and Their Derivatives: Cosmeceutical Significance, Challenges and Future Perspectives, a Review / O. Taofiq, A. M. González-Paramás, M. F. Barreiro // *Molecules.* – 2017. – No. 22 (2). – P. 281–288. DOI: 10.3390/molecules22020281.
21. Zduńska K. Antioxidant Properties of Ferulic Acid and Its Possible Application. / K. Zduńska, A. Dana, A. Koldziejczak // *Skin Pharmacol Physiol.* – 2018. – No. 31 (6). – P. 332–336. DOI: 10.1159/000491755.
22. Sneddon L. U. Considering aspects of the 3Rs principles within experimental animal biology / L. U. Sneddon, L. G. Halsey, N. R. Bury // *J Exp Biol.* – 2017. – No. 1 (220). – P. 3007–3016. DOI: 10.1242/jeb.147058.
23. Марчишин С. М. Мікроскопічний аналіз трави чорнобривців розлогих (*Tagetes Patula* L.) / С. М. Марчишин, Т. С. Бердей, О.Л. Демидяк // *Фармацевтичний часопис* – 2014. – № 3. – С. 12–18. DOI: 10.11603/2312-0967.2011.3.2713
24. Protective effects of p-coumaric acid against high-fat diet-induced metabolic dysregulation in mice / D. S. Yoon, S.Y. Cho, H. J. Yoon, S. R. Kim // *Biomed Pharmacother.* – 2021. – No. 142. – P. 111969. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111969
25. Nguyen L. V. p-Coumaric Acid Enhances Hypothalamic Leptin Signaling and Glucose Homeostasis in Mice via Differential Effects on AMPK Activation / L. V. Nguyen, K. D. A. Nguyen, C. T. Ma // *Int J Mol Sci.* – 2021. – No. 22 (3). – P. 1431. DOI: 10.3390/ijms22031431.
26. Identification of Sinapic Acid Derivatives from Petit Vert Leaves and Their Effects on Glucose Uptake in C2C12 Murine Myoblasts / S. Yamada, T. Warashina, O. Shi-

rota [et al.] // *Biomolecules*. – 2024. – No. 14 (10). – P. 1246. DOI: 10.3390/biom14101246.

27. Food Polyphenols and Type II Diabetes Mellitus:

Pharmacology and Mechanisms / R. Naz, F. Saqib, S. Awadallah [et al.] // *Molecules*. – 2023. – No. 28 (10). – P. 3996. DOI: 10.3390/molecules28103996.

REFERENCES

- World Health Organization (n.d.). Noncommunicable diseases: Mortality.. Retrieved from <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-mortality>.
- Pervynna medychna dopomoha v Ukraini: dosyahnuty prohes i nastupni kroky: analiz danykh za 2020–2021 r.: seriya analitychnykh zapysok [Primary health care in Ukraine: progress achieved and next steps: 2020–2021 data analysis: analytical notes series] (2023). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. World Health Organization. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Doc.number: WHO/EURO:2023-7087-46853-69102 [in Ukrainian] Retrieved from <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/367317/WHO-EURO-2023-7087-46853-69102-ukr.pdf?sequence=1>.
- Manchuri, K.M., Shaik, M.A. & Gopireddy, V.S. (2024). Analytical Methodologies to Detect N-Nitrosamine Impurities in Active Pharmaceutical Ingredients, Drug Products and Other Matrices. *Chem Res Toxicol*, 37(9), 1456–1483. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.4c00234.
- Sosnowski, K., Nehring, P. & Przybyłkowski, A. (2022). Pancreas and Adverse Drug Reactions: A Literature Review. *Drug Saf*, 45(9), 929–939. DOI: 10.1007/s40264-022-01204-0.
- Jones, M.R., Hall, O.M. & Kaye, A.M. (2015). Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner J*, 15(1), 45–51.
- Akshintala, V.S., Kamal, A. & Singh, V.K. (2018). Uncomplicated Acute Pancreatitis: Evidenced-Based Management Decisions. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 28(4), 425–438. DOI: 10.1016/j.giec.2018.05.008
- Stefanov, O.V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metod. rek. [Preclinical research of medicines: methodical recommendations]*. Kyiv: Avitsena [in Ukrainian].
- Zhu, Y., Wang, D., Zhou, S., Zhou, T. (2024). Hypoglycemic Effects of *Gynura divaricata* (L.) DC Polysaccharide and Action Mechanisms via Modulation of Gut Microbiota in Diabetic Mice. *J Agric Food Chem*, 72(17), 9893–9905. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c00626.
- Tsubanova, N.A., Voloshchuk, N.I., Galevych, G.B. (2023). Vplyv ekstraktu travy *Tagetes Patula* L. na morfostrukturni zminy pidshlunkovoyi zalozy za umov eksperymental'noho streptozotsyn-indukovanoho utvorennia [The influence of *Tagetes Patula* L. herb extract on the morphostructural changes of the pancreas under experimental streptozotocin-induced injury]. *Farmakolohiya ta likars'ka toksykolohiya - Pharmacology and Drug Toxicology*, 17 (5), 338–347 [in Ukrainian]. DOI: 10.33250/17.04.338.
- Tsubanova, N. & Trutaieva, L. (2021). Antioxidant and anticytolytic action as the basis of the Pancreo-Plant® hepatoprotective effect in acute liver ischemia. *Ceska Slov Farm*, 70(3), 102–108.
- Mihara, M. & Uchiyama, M. (1978). Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem*, 86(1), 271–278. DOI: 10.1016/0003-2697(78)90342-1.
- Verbunt, R.J., van Dockum, W.G., Bastiaanse, E.M., Egas, J.M., & van der Laarse, A. (1995). Glutathione disulfide as an index of oxidative stress during postischemic reperfusion in isolated rat hearts. *Mol Cell Biochem*, (1), 85–93. DOI: 10.1007/BF00926745.
- Undyala, V., Terlecky, S.R., & Vander Heide, R.S. (2011). Targeted intracellular catalase delivery protects neonatal rat myocytes from hypoxia-reoxygenation and ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Pathol*, 20(5), 272–280. DOI: 10.1016/j.carpath.2010.06.011.
- Zhu, Y., Devi, S., Kumar, M. & Dahiya, R. S. (2021). Evaluation of Gamma Amino Butyric Acid (GABA) and Glibenclamide Combination Therapy in Streptozotocin Induced Diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 21(11), 2005–2016. DOI: 10.2174/1871530320666201208110945.
- Zygula, A., Kosinski, P. & Zwierzchowska, A. (2019). Oxidative stress markers in saliva and plasma differ between diet-controlled and insulin-controlled gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 148, 72–80. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.11.021.
- Zu, Y., Wan, L.J., Cui, S.Y., Gong, Y.P. & Li, C.L. (2015). The mitochondrial Na⁺/Ca²⁺ exchanger may reduce high glucose-induced oxidative stress and nucleotide-binding oligomerization domain receptor 3 inflammasome activation in endothelial cells. *J Geriatr Cardiol*, 12(3), 270–278. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.03.003.
- Zorena, K., Jaskulak, M. & Michalska, M. (2022). Air Pollution, Oxidative Stress, and the Risk of Development of Type 1 Diabetes. *Antioxidants (Basel)*, 11(10), 1908. DOI: 10.3390/antiox11101908.
- Zhang, Z.C., Hu, S.H., Peng, Y.Q. & Yan, H.S. (2019). The complete chloroplast genome of Mexican marigold (*Tagetes erecta* L., Asteraceae). *Mitochondrial DNA B Resour*, 4(2), 3587–3588. DOI: 10.1080/23802359.2019.1677191.
- Di Lorenzo, C., Colombo, F. & Biella, S. (2021). Polyphenols and Human Health: The Role of Bioavailability. *Nutrients*, 13(1), 273–278. DOI: 10.3390/nu13010273.
- Taofiq, O., González-Paramás, A.M. & Barreiro, M.F. (2017). Hydroxycinnamic Acids and Their Derivatives: Cosmeceutical Significance, Challenges and Future Perspectives, a Review. *Molecules*, 22(2), 281–288. DOI: 10.3390/molecules22020281.
- Zduńska, K., Dana, A. & Kolodziejczak, A. (2018). Antioxidant Properties of Ferulic Acid and Its Possible Application. *Skin Pharmacol Physiol*, 31(6), 332–336. DOI: 10.1159/000491755.
- Sneddon, L.U., Halsey, L.G., & Bury, N.R. (2017). Considering aspects of the 3Rs principles within experimental animal biology. *J Exp Biol*, 1(220), 3007–3016. DOI: 10.1242/jeb.147058.
- Marchyshyn, S.M., Berdey, T.S. & Demydyak, O.L. (2014). Mikroskopichnyy analiz travy chornobryvtsiv rozlohykh [Microscopic analysis of annual Marigold herb (Tagetes erecta L.) dried herb].

tes Patula L)]. *Farmatsevtichnyy chasopys - Pharmaceutical journal*, (3), 12-18 [in Ukrainian]. DOI: 10.11603/2312-0967.2011.3.2713.

24. Yoon, D.S., Cho, S.Y., Yoon, H.J., & Kim, S.R. (2021). Protective effects of p-coumaric acid against high-fat diet-induced metabolic dysregulation in mice. *Biomed Pharmacother.*, 142, 111969. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111969

25. Nguyen, L.V., Nguyen, K.D.A. & Ma, C.T. (2021). p-Coumaric Acid Enhances Hypothalamic Leptin Signaling and Glucose Homeostasis in Mice via Differential Effects on

AMPK Activation. *Int J Mol Sci.*, 22(3), 1431. DOI: 10.3390/ijms22031431.

26. Yamada, S., Warashina T., Shiota, O., Kato, Y. & Fukuda, T. (2024). Identification of Sinapic Acid Derivatives from Petit Vert Leaves and Their Effects on Glucose Uptake in C2C12 Murine Myoblasts. *Biomolecules.*, 14(10), 1246. DOI: 10.3390/biom14101246.

27. Naz, R., Saqib, F., Awadallah, S., Wahid, M., Latif, M.F., Iqbal, I. & Mubarak, M.S. (2023). Food Polyphenols and Type II Diabetes Mellitus: Pharmacology and Mechanisms. *Molecules*, 28(10), 3996 DOI: 10.3390/molecules28103996.

STUDY OF THE PHARMACOLOGICAL EFFECT OF *TARGETES PATULA L* HERB EXTRACT UNDER THE CONDITIONS OF STREPTOZOTOCIN DIABETES IN RATS

©N. A. Tsubanova¹, N. I. Voloshchuk², G. B. Galevych²

Andrei Krupynskyi Medical Academy¹

National Pirogov Memorial Medical University²

SUMMARY. Type 2 diabetes mellitus (DM2) is one of the most important medical and social problems worldwide, due to the annual increase in the number of patients with DM2, the progressive course of the disease, the severity of complications, and the limited range of drugs. According to international studies, a significant proportion of clinical cases are associated with previous damage to the pancreas by drugs. Medicinal plant raw materials with antioxidant and cytoprotective effects can be considered a promising object for reducing the toxic effect of some drugs on the pancreas.

The aim – to evaluate the effect of *Tagetes Patula L* grass extract on the change of clinical and biochemical indicators under the conditions of streptozotocin diabetes.

Material and Methods. Experimental diabetes in rats was modeled by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (55 mg/kg) against the background of a hypercaloric diet. The studied dry extract of the herb of marigolds (EHTP) and reference drugs were administered in doses of 25, 25 and 0.6 mg/kg, respectively. The dynamics of the body weight of the animals, the levels of glucose, insulin, glycosylated hemoglobin (HbA1c), TBC-reactants, reduced glutathione, catalase, markers of lipid metabolism (cholesterol, triglycerides) were determined. The obtained results were calculated using the methods of descriptive statistics, differences at $p < 0.05$ were considered probable.

Results. It was established, that under the conditions of experimental streptozotocin diabetes, EHTP normalized the body weight of animals, probably reduced hyperglycemia by 1.2 times, HbA1c by 1.1 times, insulin by 1.4 times, normalized indicators of lipid metabolism (reduced triglyceride levels by 1.2 times, cholesterol by 2.1 times, reduced the manifestations of oxidative stress (reduced the content of TB-reactants by 61 %) and normalized endogenous antioxidant protection (increased the activity of catalase by 48.1 %, the content of free glutathione by 73.2 %) compared to the parameters of untreated animals.

Conclusions. EHTP exerts a significant antidiabetic effect under the conditions of streptozotocin diabetes. According to the studied pharmacological activity, EHTP exceeds the effect of the comparative drug Silymarin, and in terms of its ability to normalize indicators of lipid metabolism and antioxidant effect, it exceeds the effectiveness of Glibenclamide.

KEY WORDS: *Tagetes Patula L* herb extract; streptozotocin diabetes; Silymarin; Glibenclamide; antidiabetic effect; antioxidant activity; metabolic disorders; medicinal plants.

Отримано 12.11.2024

Електронна адреса для листування: tsubanova19@gmail.com