

Дымбрылова Очирма Насаковна

**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ И ЛОПУХА
БОЛЬШОГО НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный работник высшей школы РФ

**Венгеровский
Александр Исаакович**

Официальные оппоненты:

Чернышева Галина Анатольевна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга», лаборатория фармакологии кровообращения, ведущий научный сотрудник

Зверев Яков Федорович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

Защита диссертации состоится «___» 2016 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.031.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» (634028, г. Томск, пр. Ленина, 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» (адрес сайта: <http://www.pharmso.ru>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук



Амосова Евдокия Наумовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Высокая заболеваемость сахарным диабетом (СД) позволяет говорить об опасной неинфекционной эпидемии [Дедов И. И, 2013; Тюренков И.Н. и соавт., 2015]. Численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась вдвое и к концу 2014 г. достигла 387 млн. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2035 г. их количество возрастет до 592 млн. В Российской Федерации также отмечаются высокие темпы роста заболеваемости СД. По данным Государственного регистра РФ, в 2014 г. в лечебные учреждения обращались более 4 млн больных, из них с диагнозом СД 1 типа 340 тыс. и СД 2 типа 3,7 млн. Более половины пациентов составляли люди трудоспособного возраста. Значительно выросла заболеваемость СД 2 типа у детей и подростков. Эпидемиологические исследования, проведенные в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ в период с 2002 по 2010 гг., показали, что истинная численность больных СД в России в 3–4 раза больше официально зарегистрированной и достигает 9–10 млн (около 7% населения). Быстрый рост заболеваемости СД 2 типа связан с увеличением продолжительности жизни и высокой распространенностью ожирения. Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение сосудов головного мозга, сердца и нижних конечностей. Именно эти осложнения становятся основной причиной инвалидизации и смертности больных. СД занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний среди непосредственных причин смерти. Данные статистики показывают, что каждые 7 с в мире умирает один больной СД и вновь заболевают два человека [Дедов И. И, 2013; Демидова Т. Ю., Трахтенберг Ю. А., 2014; Sarwar N. et al., 2010].

Для лечения СД и его осложнений применяют лекарственные средства с различным влиянием на метаболические процессы. Основной спектр противодиабетических средств представлен стимуляторами секреции эндогенного инсулина (производные сульфонилмочевины, меглитиниды, агонисты рецепторов глюкагоноподобного фактора роста-1, ингибиторы дипептидилпептидазы-4) и средствами, улучшающими усвоение глюкозы периферическими тканями (метформин, сенситайзеры инсулина). Терапевтическая эффективность этих средств доказана во многих экспериментальных и клинических исследованиях [Виноградов, В. А., 2007; Толкачева В. В. и соавт., 2009; Кравчук Е. Н., Галагудза М. М., 2013].

Лекарственные растения с противодиабетической активностью относятся в большинстве стран мира к традиционной медицине и не имеют официального статуса. В настоящее время около 400 растений входят в состав более чем 700 рецептов для лечения СД [Singh J. et al., 2011]. Преимуществом растительных средств являются достаточная фармакологическая активность в сочетании в подавляющем большинстве случаев с низкой токсичностью и возможностью длительного

применения при хронических заболеваниях, включая СД. Растения являются источником микроэлементов, витаминов, аминокислот, белков, полифенолов, ненасыщенных жирных кислот. Недостаток в пищевом рационе современного человека этих веществ может быть одной из причин высокой заболеваемости СД [Salgueiro M. J., 2001; Wang X. et al., 2014].

Степень разработанности. Противодиабетические эффекты в контролируемых исследованиях, особенности и механизмы действия фитопрепаратов изучены недостаточно и во многих случаях не подкреплены убедительной доказательной базой. Наиболее подробные сведения опубликованы о метаболических эффектах галеги лекарственной, гимнемы лесной, момордики харантии, пажитника сенного, лука репчатого, женьшеня, крапивы двудомной, лопуха большого [Roberts K. T., 2011; Vaidya S., 2011; Sales P. M. et al., 2012; Joseph B., Jini D., 2013]. В последние годы изучены механизмы сахароснижающего действия некоторых соединений, выделенных из растений с противодиабетической активностью [Воронкова М. П., 2009; Chabra G., Dixit A., 2013; Haeri M. R. et al., 2013; Lo H. Y., 2013, 2014].

В исследованиях, посвященных терапевтическому действию извлечений из крапивы и лопуха при моделях СД, в основном рассматривается их влияние на метаболизм углеводов, морфологию и функции β -клеток поджелудочной железы. Так, экстракт крапивы при поражении поджелудочной железы стрептозотоцином уменьшал гипергликемию в глюкозотолерантном тесте, увеличивал диаметр островков и количество β -клеток в них, стимулировал секрецию инсулина [Qujed D., 2013]. В экспериментах *in vitro* продукты крапивы потенцировали способность инсулина повышать утилизацию глюкозы изолированными диафрагмой и скелетными мышцами крыс. В противодиабетическом действии крапивы участвует активация переносчика глюкозы *GLUT4* [Bnouham M. et al., 2010; Das M., 2011; Kadan S. et al., 2013]. При экспериментальном стрептозотоциновом СД мышей и крыс экстракты и лигнаны лопуха уменьшали концентрацию глюкозы, гликированного гемоглобина, мочевины, креатинина, повышали толерантность к сахарной нагрузке, массу тела, восстанавливали до нормы концентрацию инсулина в крови и содержание гликогена в печени [Cao J. et al., 2013; Xu Z. et al., 2014]. В аналогичном эксперименте экстракт лопуха оказывал нефропротективное действие, препятствовал развитию ретинопатии [Xu Z. et al., 2012, Ma S. T. et al., 2013]. Как индуктор 5'АМФ-активируемой протеинкиназы арктигенин лопуха большого увеличивал поглощение глюкозы скелетными мышцами, тормозил глюконеогенез и липогенез у мышей линии *ob/ob* [Huang S. L. et al., 2012]. В меньшей степени исследованы влияние лекарственных растений на обмен липидов и их способность противодействовать развитию одного из распространенных и тяжелых осложнений СД – атеросклероза. Не доказано протективное влияние лекарственных растений на функции эритроцитов. Выявление такого эффекта позволит обосновать применение фитопрепаратов для улучшения реологических свойств крови при диабетической ангиопатии. Противодиабетическое

действие лекарственных растений, как правило, обусловлено эффектами нескольких их компонентов, поэтому не рационально дорогостоящее выделение отдельных действующих веществ. Экстракты крапивы и лопуха малотоксичны.

Цель исследования. Изучение противодиабетического действия водных экстрактов крапивы двудомной и лопуха большого в сравнении с эффектами метформина, росиглитазона и инсулина человеческого генно-инженерного при экспериментальном СД в сочетании с различными режимами питания.

Задачи исследования.

1. Изучить нарушения углеводного и белкового обмена при модели СД, вызванного стрептозотоцином и питанием кормом с содержанием жиров 30% от общей суточной калорийности, и влияние на эти нарушения водных экстрактов листьев крапивы двудомной и корней лопуха большого.
2. Исследовать нарушения обмена липидов и липопротеинов при модели СД, вызванного стрептозотоцином и питанием кормом с повышенным содержанием жиров, и влияние на эти нарушения экстрактов крапивы и лопуха.
3. Изучить изменения функционального состояния эритроцитов при модели СД, вызванного стрептозотоцином и питанием кормом с содержанием жиров 30%, и влияние на эти изменения экстрактов крапивы и лопуха.
4. Сравнить противодиабетическое действие экстрактов крапивы двудомной и лопуха большого с влиянием референтных лекарственных средств – метформина, росиглитазона и инсулина человеческого генно-инженерного.
5. Оценить противодиабетическое действие питания пищей с обычным (8%) содержанием жиров и вклад такого режима питания в лечебный эффект экстрактов крапивы и лопуха при модели СД.

Научная новизна работы. Впервые установлено, что водные экстракты листьев крапивы двудомной и корней лопуха большого, содержащие каротиноиды, полифенолы, ванадий, хром и селен, оказывают выраженное противодиабетическое действие при экспериментальном СД, вызванном у белых аутбредных крыс двукратным внутрибрюшинным введением стрептозотоцина (30 мг/кг) и питанием обогащенным жирами (30%) кормом. При этой модели экстракты крапивы и лопуха вызывают регресс метаболических нарушений: уменьшают в крови содержание глюкозы, гликированных продуктов (гемоглобина, липопротеинов высокой плотности), креатинина, триглицеридов, общего холестерина, атерогенных липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Фитопрепараты повышают чувствительность тканей к инсулину, препятствуют окислению липопротеинов низкой плотности, усиливают противоиатеросклеротическую защиту при участии липопротеинов высокой плотности, уменьшают холестероловый индекс атерогенности. Под влиянием экспериментальной терапии в эритроцитах тормозится липопероксидация, возрастает активность антиоксидантных ферментов. Эритроциты

становятся более эластичными. В печени и скелетных мышцах увеличивается содержание белка.

Получены новые данные об отсутствии значительного влияния режимов питания на терапевтическую эффективность экстрактов крапивы и лопуха при модели СД. Экстракты улучшают метаболические процессы как при диете с высоким содержанием жиров, так и при обычном пищевом рационе. Противодиабетическое действие препаратов сравнения – метформина, росиглитазона и инсулина человеческого генно-инженерного более выражено при потреблении животными корма с обычным (8%) содержанием жиров.

Доказано, что кормление животных пищей с обычным содержанием жиров без дополнения фармакотерапией также улучшает обмен глюкозы, липидов, белков, функции эритроцитов, тормозит гликирование и перекисное окисление, но эти эффекты слабее, чем действие экстрактов крапивы и лопуха даже при их введении на фоне потребления корма с количеством жиров 30%.

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате исследования получены экспериментальные данные о противодиабетической активности водных экстрактов листьев крапивы двудомной и корней лопуха большого при модели СД, вызванного у крыс стрептозотоцином и диетой с содержанием жиров 30%. Фитопрепараты не слабее известных сахароснижающих средств – метформина, росиглитазона и инсулина человеческого генно-инженерного улучшают метаболические процессы. Экстракты крапивы и лопуха не только уменьшают нарушения обмена глюкозы, но и оказывают выраженное антиоксидантное действие. В эксперименте они препятствуют развитию осложнений СД – патологии эритроцитов и дислипидемии, приводящей к атеросклерозу. Экстракты крапивы двудомной и лопуха большого перспективны в качестве потенциальных лекарственных средств для применения в комплексной терапии СД и его осложнений.

Методология и методы исследования. В диссертации использованы современные высокоинформативные методологические подходы, в том числе методы, модифицированные автором (определение содержания гликогена в печени). Эксперименты проведены на крысах с адекватной моделью тяжелого СД, вызванного известным панкреотоксином – стрептозотоцином. Животные получали корм с высоким (30%) и обычным (8%) содержанием жиров. Эффекты растительных экстрактов сравнивали с действием широко применяемых противодиабетических средств с доказанной эффективностью и различными механизмами лечебного действия – метформина, росиглитазона и инсулина человеческого генно-инженерного. Контролем служила группа животных, получавших корм с обычным (8%) содержанием жиров без введения фитопрепаратов. В диссертации применены методы биохимической фармакологии, рекомендованные для аналогичных исследований «Руководством по проведению доклинических исследований

лекарственных средств» (2005). Результаты обработаны с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Вилкоксона для независимых и зависимых выборок.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Водные экстракты крапивы двудомной и лопуха большого, содержащие каротиноиды, полифенолы, ванадий, хром и селен, не слабее метформина, росиглитазона и инсулина человеческого генно-инженерного, улучшают утилизацию глюкозы, тормозят гликирование белков, повышают чувствительность тканей к инсулину у крыс со стрептозотоциновой моделью СД, получавших корм с высоким (30%) и обычным (8%) содержанием жиров.
2. Экстракты крапивы и лопуха препятствуют при экспериментальном СД, вызванном стрептозотоцином и диетой, обогащенной жирами, развитию нарушений обмена липидов: в крови уменьшают содержание триглицеридов, общего холестерина, атерогенных липопротеинов низкой и очень низкой плотности, предохраняют от окисления липопротеины низкой плотности, повышают уровень липопротеинов высокой плотности, а также снижают холестероловый индекс атерогенности.
3. Экстракты крапивы и лопуха при экспериментальной терапии СД в эритроцитах ослабляют перекисное окисление липидов, препятствуют ингибированию антиоксидантных ферментов.
4. Экстракты крапивы и лопуха улучшают метаболические процессы при модели СД как при питании высококалорийной пищей, так и при пищевом рационе с обычным содержанием жиров; диета с содержанием жиров 8% без введения экстрактов оказывает терапевтическое действие, но в меньшей степени, чем фитотерапия.

Степень достоверности и апробация результатов. Высокая степень достоверности результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала, использованием современных методов биохимической фармакологии и адекватных критериев для статистической обработки результатов.

Материалы настоящего исследования докладывались и обсуждались на конференции, посвященной 120-летию кафедры фармакологии Сибирского государственного медицинского университета (Томск, 2012), отчетной конференции аспирантов и молодых ученых кафедры фармакологии СибГМУ (Томск, 2013), конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2011), конференции молодых ученых НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга (Томск, 2012), конференции молодых ученых НИИ кардиологии (Томск, 2013), XVII межгородской конференции молодых ученых (Санкт-Петербург, 2011), XVIII, XIX Российских национальных конгрессах «Человек

и лекарство» (Москва, 2011, 2012), IV Всероссийском съезде фармакологов (Казань, 2012).

Публикации. Материалы диссертации опубликованы в 15 научных статьях и материалах конференций, в том числе 6 статей опубликовано в ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных Министерством образования и науки Российской Федерации.

Личное участие автора. Совместно с научным руководителем автор участвовала в разработке концепции научной работы, постановке цели и задач исследования. Экспериментальная часть работы (создание модели СД, введение лекарственных средств, проведение биохимических исследований), статистическая обработка и анализ данных выполнены лично автором.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, содержит 20 таблиц, иллюстрирована 14 рисунками. Работа состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), заключения, выводов и списка литературы. Библиографический указатель содержит 277 источников литературы, из них 91 отечественная и 186 зарубежных публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В первой главе проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме исследования. Изложены современные представления об использовании средств растительного происхождения для лечения СД. Представлены результаты экспериментальных и клинических исследований наиболее применяемых во многих странах и изученных основательнее других растений (галега лекарственная, лопух большой, крапива двудомная, гимнема лесная, момордика харантия, пажитник сенной). В последнем разделе главы рассмотрены эффективность многокомпонентных фитопрепаратов и основные направления поиска противодиабетических средств.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования. Эксперименты выполнены на 260 аутбредных белых крысах самцах массой 200–220 г, полученных из клиники лабораторных животных НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга. Содержание и дизайн экспериментов были одобрены Этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (протокол № 1580 от 18.10.2009).

Экспериментальный СД вызывали двукратным внутрибрюшинным введением стрептозотоцина («AppliChem GmbH», Германия) в дозе 30 мг/кг с интервалом в 2 дня [Zhang M. et al., 2008]. Для формирования устойчивости к инсулину животные в

течение 4 недель до начала инъекций стрептозотоцина и в течение 8 недель после окончания его введения получали диету с повышенным содержанием жиров (белки – 8%, жиры – 30%, углеводы – 62% от общей суточной калорийности).

Через 8 недель отбирали крыс с уровнем гликемии не менее 10 ммоль/л после голодания на протяжении 12–14 ч. Экстракты растений и препараты сравнения вводили этим животным ежедневно в желудок за 30 мин до еды в течение 10 сут (в последний раз за 20–22 ч до исследования) в эффективных сахароснижающих дозах: экстракт крапивы – 100 мг/кг массы тела, экстракт лопуха – 25 мг/кг массы тела, метформин («Berlin-Chemi AG», Германия) – 450 мг/кг массы тела, росиглитазон («GlaxoWellcome», Великобритания) – 40 мкг/кг массы тела. Инсулин человеческий генно-инженерный («NovoNordisk», Дания) вводили внутривенно в дозе 0,5 мг/кг (14,3 МЕ/кг) массы тела. Животных до начала терапии разделяли на 2 группы: первая продолжала получать диету с высоким содержанием жиров, вторая – обычный пищевой рацион (20% белков, 8% жиров и 72% углеводов). Контрольным животным с моделью СД вводили воду дистиллированную в эквивалентных количествах.

Сухие экстракты получали из листьев крапивы двудомной и корней лопуха большого. Растения заготавливали в экологически чистом районе Томской области. Измельченное воздушно-сухое сырье настаивали на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин при 80°C. Соотношение сырья и воды дистиллированной составляло 1:15. Экстракцию проводили трехкратно, после чего объединяли полученные порции и удаляли воду при температуре не выше 60°C. Экстракты стандартизировали по содержанию суммы полифенолов, флавоноидов, β -каротина и микроэлементов (таблица 1).

Таблица 1 – Содержание химических компонентов в сухих водных экстрактах листьев крапивы двудомной и корней лопуха большого (M \pm m)

Химические соединения	Экстракт травы крапивы	Экстракт корней лопуха
Органические вещества		
Полифенолы, %	8,0 \pm 0,7	5,3 \pm 0,5
Флавоноиды, %	1,7 \pm 0,3	3,2 \pm 0,8
β -Каротин, мг%	78 \pm 6	–
Инсулин, %	–	10,1 \pm 0,9
Минеральные вещества, мг/г		
Ванадий	0,89 \pm 0,06	0,13 \pm 0,02
Хром	0,06 \pm 0,01	0,12 \pm 0,02
Селен	10,5 \pm 1,6	0,7 \pm 0,09

Толерантность к инсулину оценивали по концентрации глюкозы в крови через 30, 60 и 120 мин после внутривенного введения инсулина человеческого генно-инженерного в дозе 0,5 МЕ/кг («NovoNordisk», Дания). Содержание глюкозы в венозной крови определяли ферментативным методом с помощью системы контроля

глюкозы крови «OneTouchUltraEasy» («LifeScanInc.», США). Значение толерантности к инсулину представляли как процент от исходного уровня глюкозы в крови [Zhang M. et al., 2008].

В крови определяли концентрацию гликированного гемоглобина с использованием ионообменных смол с помощью тест-системы «Glycohemoglobin» («HighTechnologyInc.», США), внеэритроцитарного гемоглобина – гемиглобинцианидным методом тест-системой «ЭКОлаб-Гемоглобин» («ЭКОлаб», Россия). Содержание в крови триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и мочевой кислоты определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью тест-систем «Триглицериды», «Холестерин», «ЛПВП-холестерин», «Мочевая кислота» («Ольвекс Диагностикум», Россия). Количество мочевины оценивали ферментативным методом тест-системой «Новокарб» («Вектор-Бест», Россия), креатинина – колориметрическим методом тест-системой «Креатинин-Ново» («Вектор-Бест», Россия). Суммарное содержание липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) измеряли турбиметрическим методом [Колб В. Г., Камышников В. С., 1976]. Содержание ХС, не связанного с ЛВП (ХС неЛВП), определяли как разность между количеством общего ХС и ХС ЛВП [Сусеков А. В., 2012]. Степень гликирования ЛВП регистрировали по содержанию фруктозамина в расчете на 1 мг белка. Фруктозамин определяли тест-системой «Fructosamina» (SPINREACT, S.A.U., Испания). Устойчивость ЛНП к окислению измеряли по концентрации малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови при стимуляции перекисного окисления липидов (ПОЛ) *in vitro* солью двухвалентного железа $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [Куликова А. И. и соавт., 2008]. Холестероловый индекс атерогенности рассчитывали после измерения содержания свободного и эфирносвязанного ХС ЛВП [Камышников В. С., 2000].

Деформируемость эритроцитов крови из сонной артерии определяли фильтрационным методом [Бондарь Т. П., Козинец Г. И., 2003]. В эритроцитах оценивали активность глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы [Карпищенко А. И., 1998], каталазы [Королюк М. А. и соавт., 1988], супероксиддисмутазы (СОД) [Брусков О. С., 1976], содержание МДА [Камышников В. С., 2000]. В печени определяли активность глюкозо-6-фосфатазы [Асатиани В. С., 1969] и количество гликогена методом N. Carrol (1956) в нашей модификации, в скелетных мышцах – содержание гликогена и белка. Уровень белка в гомогенатах скелетных мышц и гемолизате эритроцитов измеряли микробиуретовым методом [Кочетов Г. А., 1980].

Результаты обрабатывали статистически с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Вилкоксона для независимых и зависимых выборок. Данные представлены в виде медианы M_e , верхнего и нижнего квартилей Q_1 – Q_3 . Расчеты проводили с использованием программы Statistica 10.0 для Windows.

Различия двух сравниваемых величин считали достоверными, если вероятность их тождества была меньше 5% ($p < 0,05$).

В третьей главе диссертации представлены результаты собственных исследований. При массивной деструкции β -клеток поджелудочной железы, вызванной введением стрептозотоцина, тормозится продукция инсулина и повышается концентрация глюкозы в крови. Сохранившиеся β -клетки утрачивают чувствительность к глюкозе и перестают выделять инсулин в ответ на главный стимулятор его секреции – глюкозу [Орловский М. А., 2006]. После введения стрептозотоцина и кормления пищей с количеством жиров 30% в течение 8 недель у крыс появлялись характерные для СД симптомы – полиурия, полидипсия, полифагия. Концентрация в крови глюкозы возрастала с 3,6–4,5 до 17,5–23,3 ммоль/л, гликированного гемоглобина – с 4,4–4,6 до 7,0–9,0%, креатинина и мочевины – в 2,4–2,6 раза, мочевой кислоты – на 59,8% ($p < 0,05$) по сравнению с показателями, регистрируемыми у интактных животных. В печени содержание гликогена увеличивалось в 26 раз, активность глюкозо-6-фосфатазы повышалась в 3,1 раза, в скелетных мышцах количество гликогена возрастало в 3,2 раза, белка – становилось меньше на 9,8% ($p < 0,05$) (таблица 2). Чувствительность тканей к биологическому действию инсулина ослаблялась, что служит проявлением инсулинорезистентности (рисунок 1).

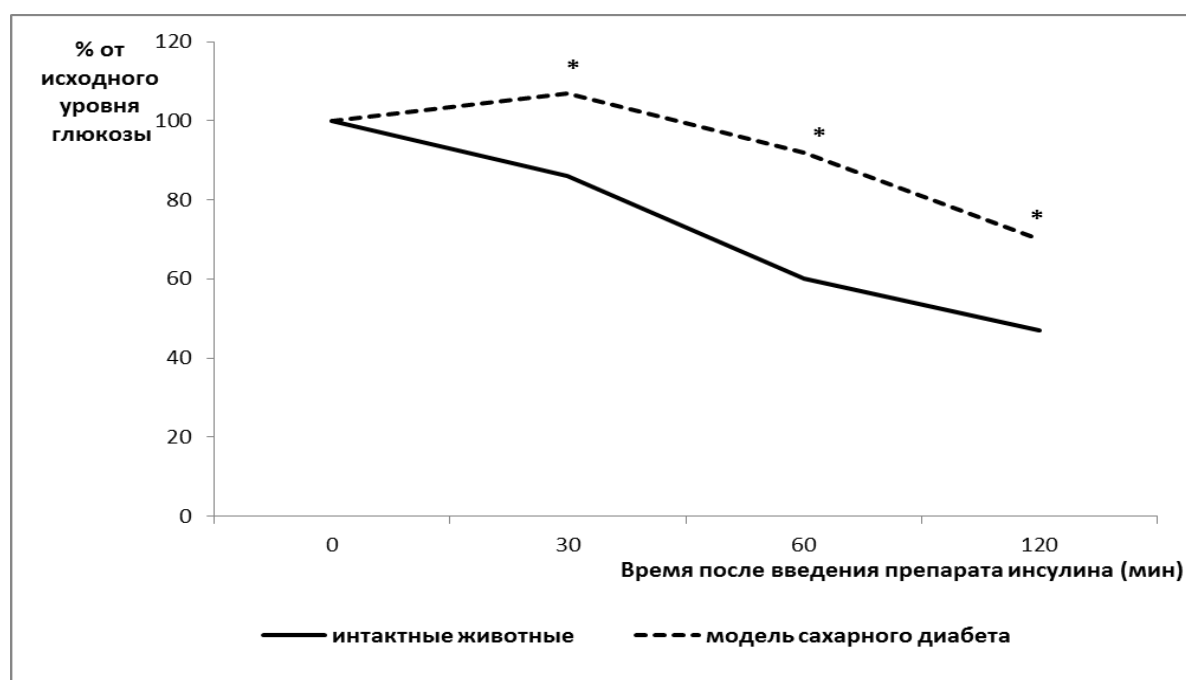


Рисунок 1 – Чувствительность к инсулину у интактных животных и при модели сахарного диабета

*Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с показателем интактных животных.*

Дефицит инсулина, как правило, сопровождается уменьшением активности гексокиназы, гликогенсинтазы и синтеза гликогена. Однако при очень выраженной гипергликемии значительно активизируется глюкокиназа (гексокиназа типа IV) в

печени. Глюкозо-6-фосфат аллостерически активирует гликогенсинтазу. В результате ингибируется фосфорилаза и увеличивается синтез гликогена, даже если гликогенсинтаза неактивна из-за уменьшения эффектов инсулина. Этот механизм позволяет уменьшать концентрацию глюкозы в крови [Северин Е. С., 2007; Аметов, А. С., 2008].

Терапия экстрактом листьев крапивы двудомной (100 мг/кг) животных, продолжавших получать обогащенную жирами пищу, сопровождалась уменьшением концентрации глюкозы в крови натощак с 20,1 до 15,3 ммоль/л, гликированного гемоглобина – с 8,6 до 7,6% ($p < 0,05$). Концентрация креатинина уменьшалась в 3,6 раза, мочевой кислоты – на 28,8% (таблица 2). Содержание белка в скелетных мышцах увеличивалось на 6,1%, активность глюкозо-6-фосфатазы в печени снижалась в 2,1 раза по сравнению с показателями, определенными у крыс с экспериментальным СД. При введении экстракта крапивы животным с моделью СД, получавшим обычный пищевой рацион, уровень глюкозы в крови натощак снижался с 20,3 до 6,4 ммоль/л, гликированного гемоглобина – с 8,0 до 7,3% ($p < 0,05$). Концентрация креатинина уменьшалась в 2,3 раза, мочевины – становилась больше на 18,2%. Содержание гликогена в печени и скелетных мышцах снижалось соответственно в 7,9 и 2,2 раза, уровень белка в скелетных мышцах возрастал на 6,1% ($p < 0,05$) (таблица 2). Чувствительность тканей к инсулину под влиянием экстракта крапивы повышалась независимо от пищевого рациона (рисунок 2). Как известно, количество гликогена в скелетных мышцах не изменяется при голодании, в ночное время или после приема пищи, богатой углеводами, но значительно снижается после мышечной работы [Балаболкин М. И., 2000]. Это позволяет предположить способность экстракта крапивы имитировать эффект физических упражнений вследствие активации 5'АМФ-активируемой протеинкиназы в скелетных мышцах.

При введении экстракта лопуха большого (25 мг/кг) крысам с экспериментальным СД, получавшим пищу с содержанием жиров 30%, концентрация глюкозы в крови уменьшалась с 16,3 до 12,8 ммоль/л, гликированного гемоглобина – с 7,2 до 6,0%, креатинина – в 2,9 раза ($p < 0,05$). Содержание гликогена в печени увеличивалось в 1,8 раза, активность глюкозо-6-фосфатазы снижалась вдвое, количество белка в скелетных мышцах возрастало на 17,3%, ($p < 0,05$) (таблица 2). При введении экстракта лопуха крысам на фоне обычного пищевого рациона содержание глюкозы в крови после ночного голодания не изменялось, концентрация гликированного гемоглобина снижалась с 8,0 до 6,4% ($p < 0,05$). Содержание креатинина в плазме уменьшалось в 3,6 раза по сравнению с показателями животных с моделью СД, на 32,9% – по сравнению с уровнем метаболита у интактных животных. Содержание мочевины возрастало на 42,7% по сравнению с показателями, регистрируемыми при модели СД ($p < 0,05$) (таблица 2). Количество гликогена в печени увеличивалось в 1,9 раза, белка в скелетных мышцах – на 5,9% ($p < 0,05$). Чувствительность к инсулину повышалась к 120-й мин после введения

Таблица 2 – Влияние экстрактов крапивы двудомной и лопуха большого на биохимические показатели крови, содержание гликогена, белка в печени и скелетных мышцах, активность ферментов печени при модели сахарного диабета [Me (Q₁–Q₃)]

Показатель	Интактные животные	Модель сахарного диабета	Модель сахарного диабета +			
			Экстракт крапивы (100 мг/кг) на фоне		Экстракт лопуха (25 мг/кг) на фоне	
			диеты с высоким содержанием жиров	обычного пищевого рациона	диеты с высоким содержанием жиров	обычного пищевого рациона
КРОВЬ						
Креатинин, мкмоль/л	48,6 (41,6–91,4)	117,2 (55,4–205,1) ¹	32,3 (25,1–45,7) ²	50,8 (46,7–60,6) ²	40,0 (19,4–50,8) ²	32,6 (24,2–46,2) ^{1,2}
Мочевина, ммоль/л	5,6 (4,7–7,6)	14,3 (12,2–15,3) ¹	12,4 (10,8–15,3) ¹	16,9 (15,1–18,4) ^{1,2}	12,9 (9,4–16,2) ¹	20,4 (14,9–30,7) ^{1,2}
Мочевая кислота, мкмоль/л	106,4 (92,7–138,8)	170,0 (136,0–198,3) ¹	121,1 (106,3–136,9) ²	166,8 (82,9–174,7)	165,9 (144,2–187,9) ¹	147,7 (134,0–203,3) ¹
ПЕЧЕНЬ						
Гликоген, мг/г	0,35 (0,01–2,27)	11,9 (6,5–15,9) ¹	9,6 (6,0–10,6) ¹	1,5 (0,8–1,7) ²	21,9 (13,7–24,5) ^{1,2}	22,4 (21,4–25,4) ^{1,2}
Глюкозо-6-фосфатаза, мкмоль фосфора/мин·г	1,5 (1,2–2,3)	4,7 (2,8–5,2) ¹	2,2 (1,3–2,4) ²	3,2 (3,1–4,8) ¹	2,3 (1,8–2,4) ²	3,6 (2,9–4,1) ¹
СКЕЛЕТНЫЕ МЫШЦЫ						
Гликоген, мг/г	1,2 (0,9–1,7)	3,8 (2,9–5,1) ¹	5,2 (3,6–6,3) ¹	1,7 (1,5–1,9) ²	4,8 (2,3–5,1) ¹	5,0 (4,6–5,2) ¹
Белок, мг/г	355,4 (340,0–386,8)	320,6 (286,0–335,0) ¹	340,0 (322,8–372,0) ²	340,0 (340,0–372,0) ²	376,0 (364,0–387,0) ²	339,6 (328,0–348,0) ²

Примечание к таблицам 2–4. Различия достоверны при $p < 0,05$: по сравнению с показателями ¹ – интактных животных, ² – животных с моделью сахарного диабета. Приведены данные 6–10 определений.

препарата инсулина при обоих вариантах диеты (рисунок 2). Рост содержания белка в скелетных мышцах подтверждает способность экстрактов растений восстанавливать чувствительность мышц к инсулину. Повышение уровня мочевины в крови крыс, получавших пищу с содержанием жиров 8%, обусловлено увеличением количества белка в рационе.

Влияние метформина, росиглитазона и препарата инсулина на обмен углеводов и белков было не столь однозначным. При введении метформина крысам со стрептозотоциновым СД, получавшим пищу, обогащенную жирами, концентрация глюкозы крови снижалась с 17,3 до 12,2 ммоль/л ($p < 0,05$), содержание гликированного гемоглобина статистически значимо не изменялось. При введении метформина крысам с экспериментальным СД на фоне обычного пищевого рациона

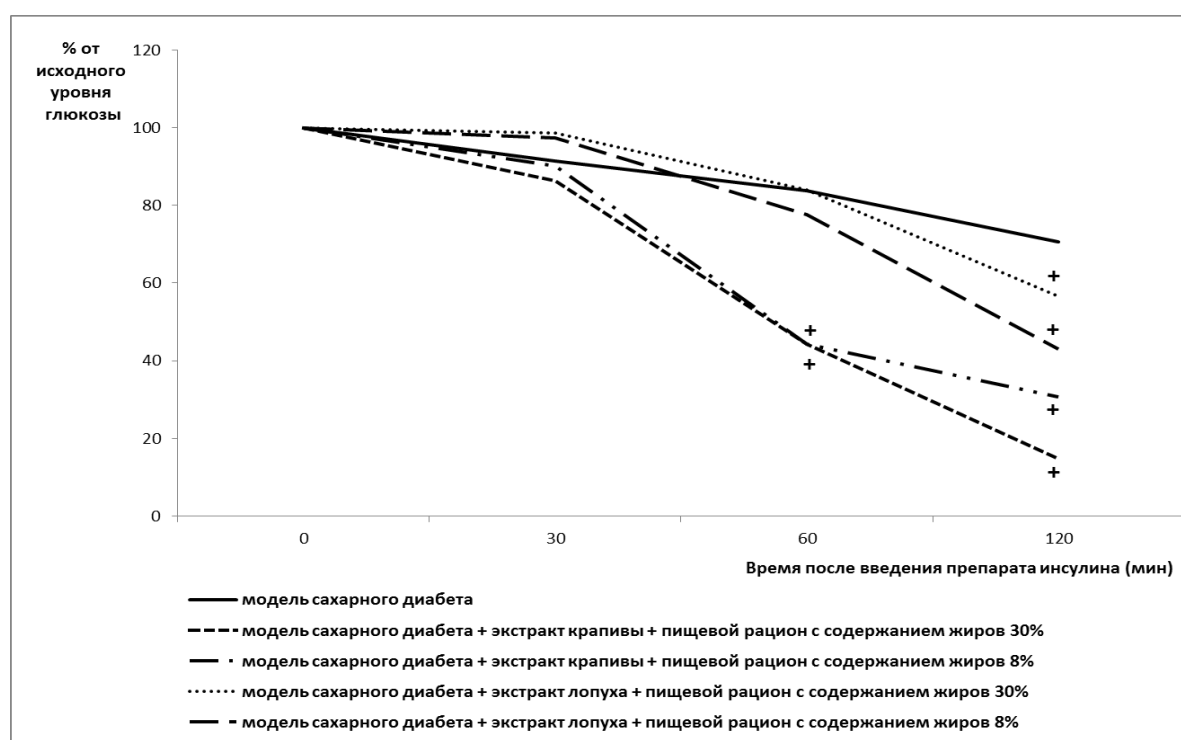


Рисунок 2 – Чувствительность к инсулину при введении экстрактов крапивы и лопуха.

Примечание: + $p < 0,05$ по сравнению с показателем животных с моделью сахарного диабета.

уровень глюкозы уменьшался с 17,1 до 6,3 ммоль/л, гликированного гемоглобина – с 7,7 до 6,8% ($p < 0,05$). Росиглитазон при модели СД и кормлении пищей с количеством жиров 30% не изменял уровень глюкозы крови натощак, снижал концентрацию гликированного гемоглобина с 7,5 до 6,6% ($p < 0,05$). Введение росиглитазона на фоне обычного пищевого рациона сопровождалось уменьшением содержания глюкозы крови с 12,9 до 7,0 ммоль/л, гликированного гемоглобина – с 7,3 до 6,2% ($p < 0,05$). Инсулин человеческий генно-инженерный при инъекции животным, получавшим пищу с высоким и обычным содержанием жиров, снижал концентрацию

гликированного гемоглобина с 8–8,6 до 6,5–7% ($p < 0,05$). Метформин улучшал чувствительность тканей к инсулину независимо от пищевого рациона, росиглитазон – лишь у животных, получавших пищу с содержанием жиров 8%, инсулин человеческий генно-инженерный не ослаблял инсулинорезистентность в тесте толерантности к инсулину. В результате терапии метформином, росиглитазоном и препаратом инсулина при обоих режимах питания содержание гликогена в печени увеличивалось в 1,5–2,2 раза. Эти данные подтверждают способность сахароснижающих средств активировать синтез гликогена [Дедов И. И., Демидова Т. Ю., 1999; Виноградов В. А., 2007]. Активность глюкозо-6-фосфатазы в печени снижалась в 2,4–2,9 раза под влиянием метформина и росиглитазона, повышалась в 1,6 раза при введении препарата инсулина на фоне высококалорийной диеты. Количество белка в скелетных мышцах возрастало на 6,1–11% при терапии метформином независимо от содержания жиров в пище, при введении препарата инсулина – лишь у животных, продолжавших получать обогащенную жирами пищу ($p < 0,05$). Концентрация креатинина в крови уменьшалась в 2,2–3,9 раза при терапии метформином, росиглитазоном и препаратом инсулина независимо от содержания жиров в пище. Уровень мочевины и мочевой кислоты в крови снижался на 22,3–38,8% при лечении метформином и препаратом инсулина животных, получавших пищу с высоким содержанием жиров ($p < 0,05$).

Механизм противодиабетического действия фитопрепаратов обусловлен эффектами многих химических составляющих: полифенолов, микроэлементов (ванадий, хром, селен), лигнанов, пептидов. [Cai E. P., Lin J. K., 2008, 2009; Prabhakar P. K., Doble M., 2009; Huang M. et al., 2014; Chen et al., 2015; Hajiaghaalipour F. et al., 2015].

Больные СД относятся к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска и нуждаются в адекватной многофакторной профилактике осложнений. В патогенезе заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, дислипидемия – наиболее неблагоприятный прогностический фактор.

У животных при модели СД, вызванного стрептозотоцином и кормлением пищей с содержанием жиров 30%, нарушался обмен липидов с ростом в крови количества атерогенных фракций липидов и липопротеинов. В плазме увеличивались концентрация ТГ, общего ХС, ХС неЛВП и суммарное содержание ЛНП+ЛОНП в 1,9–9,7 раза по сравнению с показателями интактных животных. Холестероловый индекс атерогенности становился в 6,4 раза выше. Развивались качественные изменения липопротеинов: в 2,4 раза увеличивалась концентрация фруктозамина ЛВП в результате неферментативного гликирования входящих в их состав аполипипропротеинов. ЛНП окислялись, судя по накоплению МДА в сыворотке крови. Липопротеины приобретают атерогенные свойства после их окисления в стенке сосудов.

Экстракты крапивы двудомной и лопуха большого при введении животным с

Таблица 3 – Влияние экстрактов крапивы двудомной и лопуха большого на содержание в крови липидов, липопротеинов, малонового диальдегида, фруктозамина липопротеинов высокой плотности и холестероловый индекс атерогенности при модели сахарного диабета [Me (Q₁–Q₃)]

Показатель	Интактные животные	Модель сахарного диабета	Модель сахарного диабета +			
			Экстракт крапивы (100 мг/кг) на фоне		Экстракт лопуха (25 мг/кг) на фоне	
			диеты с высоким содержанием жиров	обычного пищевого рациона	диеты с высоким содержанием жиров	обычного пищевого рациона
ТГ, ммоль/л	0,6 (0,5–1,2)	5,8 (3,2–7,2) ¹	1,0 (0,7–1,2) ²	0,4 (0,4–0,5) ^{1,2}	1,4 (1,2–1,7) ^{1,2}	1,1 (0,7–1,4) ²
Общий ХС, ммоль/л	1,7 (1,6–1,7)	3,2 (2,8–3,6) ¹	1,8 (1,8–2,0) ²	1,7 (1,6–2,0) ²	1,4 (1,2–1,5) ²	1,5 (1,1–1,6) ²
ХС неЛВП, ммоль/л	1,1 (0,7–1,2)	2,4 (2,2–2,8) ¹	0,8 (0,7–0,9) ²	1,1 (0,7–1,3) ²	0,5 (0,4–0,6) ²	0,7 (0,2–0,9) ²
ЛНП + ЛОНП, усл. ед.	7,5 (3,5–8,8)	40,0 (12,5–43,5) ¹	5,1 (3,8–7,1) ²	3,3 (2,5–4,6) ^{1,2}	2,9 (2,0–3,5) ^{1,2}	3,1 (2,7–3,5) ^{1,2}
Индекс атерогенности	0,8 (0,3–1,6)	5,1 (1,4–7,4) ¹	0,9 (0,5–1,5) ²	3,1 (2,4–4,1) ¹	0,5 (0,4–1,0) ²	0,7 (0,5–0,9) ²
МДА, мкмоль/мл сыворотки	0,7 (0,5–1,1)	5,5 (1,3–7,9) ¹	1,3 (0,5–3,3) ²	0,8 (0,4–1,0) ²	1,0 (0,7–2,4) ²	0,8 (0,6–1,0) ²
ХС ЛВП, ммоль/л	0,5 (0,5–1,0)	0,7 (0,5–1,1)	1,2 (1,0–1,2) ¹	0,5 (0,4–1,0)	0,9 (0,8–1,1)	0,9 (0,6–0,9)
Фруктозамин ЛВП, нмоль/мг белка	1,9 (1,8–2,0)	4,5 (4,4–5,0) ¹	2,9 (2,9–3,2) ^{1,2}	3,7 (3,6–4,0) ^{1,2}	2,5 (2,4–3,0) ^{1,2}	3,3 (3,2 – 3,8) ^{1,2}

моделью СД улучшали количественный и качественный состав липопротеинов крови независимо от содержания жиров в пище. Концентрация в крови ТГ снижалась в 4,1–14,5 раза, содержание общего ХС, ХС неЛВП и суммы ЛНП+ЛОНП нормализовалось. Экстракт крапивы увеличивал концентрацию ХС ЛВП в 2,4 у животных, продолжавших получать пищу с высоким содержанием жиров, по сравнению с показателем у интактных животных (таблица 3). Под влиянием экстрактов растений содержание МДА в сыворотке крови становилось меньше в 4,2–6,9 раза, появлялось большое количество антиатерогенных ЛВП. Степень гликирования ЛВП уменьшалась, холестероловый индекс атерогенности нормализовался ($p < 0,05$). Лишь при введении экстракта крапивы животным на фоне пищевого рациона с содержанием жиров 8% этот индекс не изменялся (таблица 3). Метформин, росиглитазон, инсулин человеческого генно-инженерный нормализовали количественный состав липидов и липопротеинов крови. Концентрация антиатерогенного ХС ЛВП увеличивалась в 2–2,4 раза по сравнению с показателем, регистрируемым у интактных животных ($p < 0,05$). Метформин препятствовал окислению ЛНП независимо от пищевого режима, росиглитазон и препарат инсулина – лишь при обычном пищевом рационе. Метформин и росиглитазон уменьшали содержание фруктозамина в ЛВП и индекс атерогенности независимо от пищевого рациона. Препарат инсулина не оказывал влияния на функциональное состояние ЛВП при введении животным, продолжавшим получать пищу с высоким содержанием жиров: содержание фруктозамина в ЛВП и индекс атерогенности оставались повышенными.

Окислительный стресс – важный фактор развития поздних осложнений СД. При модели СД и кормлении пищей с высоким содержанием жиров активировалось ПОЛ и ослаблялась антиоксидантная защита эритроцитов. Содержание маркера окислительного стресса МДА в эритроцитах повышалось на 4,3%, активность каталазы возрастала на 39%, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы – снижалась соответственно на 40%, в 2,1 раза и 33,6% ($p < 0,05$). Активность СОД не изменялась. При активации ПОЛ в результате увеличения пассивной проницаемости мембран для ионов калия и натрия и нарушения осмотического баланса продолжительность жизни эритроцитов уменьшается более чем на 13% [Васильева, Е. М., 2005]. Концентрация внеэритроцитарного гемоглобина – основного маркера стабильности мембран эритроцитов и эритродиереза – увеличивалась в 3,5 раза. Индекс деформируемости эритроцитов становился меньше на 13% по сравнению с индексом у интактных животных ($p < 0,05$).

При введении экстрактов крапивы и лопуха животным с моделью СД активность ферментов антиперекисной защиты изменялась в разной степени, концентрация МДА в эритроцитах снижалась на 4,6–27% независимо от активности ферментов и содержания жиров в пище ($p < 0,05$). Экстракт крапивы возвращал к

Таблица 4 – Влияние экстрактов крапивы двудомной и лопуха большого на концентрацию малонового диальдегида, внеэритроцитарного гемоглобина, активность ферментов антиоксидантной системы и индекс деформируемости эритроцитов при модели сахарного диабета [Me (Q₁–Q₃)]

Показатель	Интактные животные	Модель сахарного диабета	Модель сахарного диабета +			
			Экстракт крапивы (100 мг/кг) на фоне		Экстракт лопуха (25 мг/кг) на фоне	
			диеты с высоким содержанием жиров	обычного пищевого рациона	диеты с высоким содержанием жиров	обычного пищевого рациона
Индекс деформируемости эритроцитов, %	7,7 (7,1–10,9)	6,7 (6,7–10,0) ¹	10,5 (7,2–13,8) ²	7,1 (7,1–7,1) ¹	7,1 (3,7–10,0) ¹	6,9 (6,3–7,4) ¹
Внеэритроцитарный гемоглобин, г/л	6,2 (4,1–8,2)	21,6 (13,9–30,9) ¹	12,9 (12,9–13,4) ^{1,2}	18,0 (11,8–20,6) ¹	13,1 (10,3–14,4) ^{1,2}	14,7 (13,1–15,2) ^{1,2}
МДА, мкмоль/л	105,6 (97,0–109,3)	110,1 (110,1–122,9) ¹	86,4 (75,5–103,9) ²	94,5 (85,8–102,4) ²	80,4 (69,4–93,1) ²	105,0 (102,4–111,4) ²
Каталаза, моль/л·мин	4,1 (3,6–5,1)	5,7 (4,5–6,3) ¹	4,1 (3,5–4,3) ²	4,1 (3,3–4,7) ²	4,1 (3,6–4,2) ²	2,7 (2,3–4,9) ^{1,2}
Глутатионпероксидаза, ммоль/л·мин	588,5 (511,3–615,1)	353,4 (258,1–554,8) ¹	279,8 (207,4–542,7) ¹	699,0 (606,3–774,3) ^{1,2}	619,9 (489,6–706,7) ²	642,8 (448,6–685,0) ²
Глутатионредуктаза, ммоль/л·мин	0,38 (0,26–0,79)	0,18 (0,14–0,34) ¹	0,18 (0,17–0,19) ¹	1,04 (0,31–1,8) ^{1,2}	0,62 (0,36–0,81) ²	0,36 (0,31–1,29) ²
Глутатион-S-трансфераза, моль/л·мин	1,22 (1,17–1,44)	0,81 (0,68–0,98) ¹	1,84 (1,50–2,32) ²	1,1 (0,9–1,3) ²	1,0 (0,72–1,08) ¹	0,82 (0,62–1,00) ¹
СОД, Е/мг белка	0,39 (0,23–0,48)	0,4 (0,29–0,53)	0,44 (0,42–0,56)	0,56 (0,48–0,61) ²	0,35 (0,27–0,37)	0,49 (0,28–0,56)

норме активность каталазы, глутатион-S-трансферазы у всех животных, вызывал рост активности глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и СОД в 2 раза, 5,8 раза и на 40% соответственно только у животных, получавших обычный пищевой рацион. При введении экстракта крапивы двудомной животным с моделью СД, получавшим пищу с высоким содержанием жиров, по сравнению с показателями нелеченных животных индекс деформируемости эритроцитов становился больше в 1,6 раза, концентрация внеэритроцитарного гемоглобина в плазме снижалась на 40,3% ($p < 0,05$). Под влиянием терапии экстрактом лопуха у животных с моделью СД при обоих вариантах диеты в эритроцитах активность каталазы снижалась в 1,4–2,1 раза, глутатионредуктазы – возрастала в 2–3,4 раза, глутатионпероксидазы – нормализовалась, концентрация внеэритроцитарного гемоглобина уменьшалась в 1,5–1,6 раза ($p < 0,05$). Экстракт лопуха не улучшал деформируемость эритроцитов (таблица 4).

При фармакотерапии референтными сахароснижающими средствами активность ферментов в эритроцитах также изменялась в сторону нормы. Метформин нормализовал активность каталазы, росиглитазон и инсулин человеческий генно-инженерный повышали активность глутатионпероксидазы независимо от рациона питания. Под влиянием росиглитазона активность глутатионредуктазы эритроцитов увеличивалась в 1,7 раза у животных, получавших обогащенную жирами пищу. При введении метформина концентрация МДА в эритроцитах снижалась на 12,8–13,5% независимо от режима питания, при действии росиглитазона и препарата инсулина – уменьшалась на 9,1–14,2% у животных, получавших обычный пищевой рацион ($p < 0,05$). Концентрация внеэритроцитарного гемоглобина снижалась в 1,6–2,3 раза под влиянием всех изученных сахароснижающих средств. Метформин изменял этот показатель независимо от содержания жиров в пище, росиглитазон и препарат инсулина – при пищевом рационе с содержанием жиров 8%. Препарат инсулина улучшал деформируемость эритроцитов в 1,7 раза у животных, получавших пищу, обогащенную жирами ($p < 0,05$). Метформин и росиглитазон не влияли на этот показатель.

Животные контрольной группы с моделью СД получали пищу с содержанием жиров 8% без фитотерапии. В крови уменьшалась концентрация глюкозы с 17,4 до 12,9 ммоль/л, креатинина – в 2,5 раза, содержание мочевины возрастало в 1,5 раза ($p < 0,05$). Содержание гликогена в печени снижалось в 3,3 раза. Остальные показатели углеводного и белкового обменов не изменялись, чувствительность животных к инсулину не отличалась от показателей при модели СД. Диета с низким содержанием жиров улучшала липидный обмен в меньшей степени, чем такой рацион питания совместно с фитотерапией. В крови снижалась концентрация ТГ, общего ХС, ХС неЛВП соответственно в 7,3, 1,7 и 2,7 раза, ЛНП+ЛОНП – в 10,5 раза. Индекс атерогенности становился меньше в 7,3 раза ($p < 0,05$). Степень окисления ЛНП и гликирования ЛВП оставалась повышенной. У животных этой группы в эритроцитах

концентрация МДА снижалась на 14,9%, активность каталазы – в 1,6 раза, активность глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы увеличивалась в 1,7, 14,4 и 1,6 раза соответственно. Содержание внеэритроцитарного гемоглобина становилось меньше в 1,7 раза. Способность эритроцитов к деформации уменьшалась на 11,9% ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Водные экстракты крапивы двудомной и лопуха большого при модели СД снижают в крови концентрацию глюкозы, гликированного гемоглобина, восстанавливают чувствительность тканей к биологическому действию инсулина независимо от содержания жиров в пище. Критерием компенсации углеводного обмена при СД служит степень гликирования гемоглобина. Снижение уровня гликированного гемоглобина до 6,5% позволяет значительно сократить риск развития диабетической нейропатии и микрососудистых осложнений.

Фитопрепараты уменьшают количество атерогенных липидов и липопротеинов (ТГ, общего ХС, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС неЛВП) и атерогенность ЛНП, улучшают антиатерогенные свойства ЛВП, функциональное состояние эритроцитов, препятствуют свободнорадикальному повреждению тканей у животных при стрептозотоциновом СД.

Представляется перспективным дальнейшее исследование экстрактов крапивы двудомной и лопуха большого в качестве средств для лечения СД и профилактики его осложнений.

ВЫВОДЫ

1. При экспериментальном сахарном диабете, вызванном у белых аутбредных крыс двукратным внутрибрюшинным введением стрептозотоцина (30 мг/кг) и диетой с содержанием жиров 30% от общей суточной калорийности, в крови возрастало содержание глюкозы, креатинина, усиливалось гликирование гемоглобина, уменьшалась чувствительность тканей к инсулину; в печени повышалась активность глюкозо-6-фосфатазы; в печени и скелетных мышцах увеличивалось количество гликогена и снижалось – белка.
2. При введении внутрь 1 раз в сутки в течение 10 дней водных экстрактов листьев крапивы двудомной (100 мг/кг) и корней лопуха большого (25 мг/кг) животным с моделью сахарного диабета, продолжавшим получать пищу с высоким количеством жиров, содержание глюкозы, гликированного гемоглобина и креатинина в крови становилось меньше, чем при экспериментальном сахарном диабете; в скелетных мышцах восстанавливалось количество белка; экстракт крапивы в печени уменьшал активность глюкозо-6-фосфатазы; экстракт лопуха способствовал росту в печени содержания гликогена и снижению активности глюкозо-6-фосфатазы; у животных возрастала чувствительность тканей к инсулину.

3. Экстракты крапивы двудомной и лопуха большого при модели сахарного диабета и кормлении животных пищей с количеством жиров 8% вызывали такие же изменения углеводного и белкового обмена, как при питании кормом с количеством жиров 30%, дополнительно экстракт крапивы в печени и скелетных мышцах нормализовал содержание гликогена.
4. При экспериментальном сахарном диабете и питании кормом с повышенным содержанием жиров в крови увеличивались содержание атерогенных фракций липидов и липопротеинов, окисление липопротеинов низкой плотности и гликирование липопротеинов высокой плотности, повышался холестероловый индекс атерогенности.
5. Экстракты листьев крапивы двудомной и корней лопуха большого у животных с моделью сахарного диабета уменьшали содержание атерогенных фракций липидов и липопротеинов, препятствовали окислению липопротеинов низкой плотности и гликированию липопротеинов высокой плотности независимо от содержания жиров в пище; экстракт лопуха изменял в сторону нормы холестероловый индекс атерогенности при обоих режимах питания, экстракт крапивы – лишь у животных, продолжавших получать обогащенную жирами пищу.
6. При модели сахарного диабета и кормлении пищей с повышенным содержанием жиров в крови увеличивалась концентрация внеэритроцитарного гемоглобина, в эритроцитах накапливался малоновый диальдегид и ослаблялась ферментативная антиоксидантная защита; под влиянием экстрактов крапивы и лопуха в эритроцитах снижалось количество малонового диальдегида и возрастала активность антиоксидантных ферментов независимо от содержания жиров в пище.
7. Экстракт лопуха препятствовал гемолизу эритроцитов при обоих режимах питания, экстракт крапивы – лишь при питании кормом с количеством жиров 30%; экстракт крапивы улучшал деформируемость эритроцитов при сохранении в пище высокого содержания жиров.
8. Терапевтические эффекты экстрактов крапивы двудомной и лопуха большого при модели сахарного диабета были выражены сравнимо с действием референтных лекарственных средств – метформина, росиглитазона и инсулина человеческого генно-инженерного.
9. При кормлении животных с моделью сахарного диабета пищей с содержанием жиров 8% метаболические нарушения ослаблялись в меньшей степени, чем при введении экстрактов крапивы, лопуха и препаратов сравнения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние экстракта галеги лекарственной на метаболизм липидов при экспериментальном сахарном диабете [Текст] / Т. В. Якимова, О. Н. Насанова (Дымбрылова), А. И. Венгеровский, В. Н. Буркова // **Сибирский медицинский журнал**. – 2011. – Т. 26, № 4, вып. 2. – С. 98–102.
2. Метаболические эффекты экстракта крапивы при модели сахарного диабета [Текст] / Т. В. Якимова, О. Н. Насанова (Дымбрылова), М. В. Мелешко, В. Н. Буркова // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2011. – Т. 10, № 5. – С. 116–120.
3. Насанова (Дымбрылова), О. Н. Влияние водного экстракта крапивы двудомной на липиды и липопротеины крови при экспериментальном сахарном диабете [Текст] / О. Н. Насанова (Дымбрылова) // Наука о человеке : сборник статей по материалам XII Российского конгресса молодых ученых с международным участием. – Томск, 2011. – С. 83–84.
4. Насанова (Дымбрылова), О. Н. Влияние водных экстрактов крапивы двудомной, лопуха большого, одуванчика лекарственного и галеги лекарственной на гипергликемию и гиперлипидемию при экспериментальном сахарном диабете типа 2 [Текст] / О. Н. Насанова (Дымбрылова) // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 87–89.
5. Насанова (Дымбрылова), О. Н. Влияние экстракта лопуха большого на метаболизм липидов при модели сахарного диабета [Текст] / О. Н. Насанова (Дымбрылова) // Актуальные проблемы фармакологии : материалы научной конференции молодых ученых и аспирантов, посвященной 120-летию кафедры фармакологии и 90-летию со дня рождения профессора А. С. Саратикова. – Томск, 2011. – С. 40–46.
6. Насанова (Дымбрылова), О. Н. Липопротеины крови при модели экспериментального диабета [Текст] / О. Н. Насанова (Дымбрылова) // Актуальные проблемы патофизиологии : материалы XVII межгородской конференции молодых ученых. – Санкт-Петербург, 2011 – С. 115–116.
7. Насанова (Дымбрылова), О. Н. Сахароснижающее действие водного экстракта крапивы двудомной [Текст] / О. Н. Насанова (Дымбрылова), Т. В. Якимова // Человек и лекарство : сборник материалов XVIII Российского национального конгресса. – Москва, 2011. – С. 464.
8. Якимова, Т. В. Сахароснижающее действие водного экстракта галеги лекарственной, культивируемой на Алтае [Текст] / Т. В. Якимова, О. Н. Насанова (Дымбрылова), А. И. Венгеровский // Человек и лекарство : сборник материалов XVIII Российского национального конгресса. – Москва, 2011. – С. 496.
9. Влияние водного экстракта корня лопуха большого на углеводный и липидный обмен при модели сахарного диабета [Текст] / Т. В. Якимова, О. Н. Насанова (Дымбрылова), А. И. Венгеровский, В. Н. Буркова // Человек и лекарство : сборник материалов XIX Российского национального конгресса. – Москва, 2012. – С. 440–441.

10. Насанова (Дымбрылова), О. Н. Влияние водных экстрактов крапивы, лопуха, галеги и одуванчика на содержание продуктов перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов, эластичность и устойчивость эритроцитов к гемолизу при экспериментальном сахарном диабете [Текст] / О. Н. Насанова (Дымбрылова) // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии : материалы конференции молодых ученых. – Томск, 2012. – С. 29–31.
11. Якимова, Т. В. Влияние водного экстракта крапивы двудомной на метаболизм углеводов при модели сахарного диабета [Текст] / Т. В. Якимова, О. Н. Насанова (Дымбрылова) // Инновации в современной фармакологии : IV Всероссийский съезд фармакологов : материалы съезда. – Казань, 2012. – С. 205–206.
12. Насанова (Дымбрылова), О. Н. Влияние экстрактов крапивы двудомной и лопуха большого на метаболизм липидов при модели сахарного диабета [Текст] / О. Н. Насанова (Дымбрылова) // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии: материалы конференции молодых ученых. – Томск, 2013. – С. 81–82.
13. Якимова, Т. В. Влияние экстрактов лекарственных растений на метаболические нарушения при модели сахарного диабета и инсулинорезистентности [Текст] / Т. В. Якимова, О. Н. Насанова (Дымбрылова), А. И. Венгеровский // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 75–81.
14. Венгеровский, А. И. Влияние экстрактов крапивы и лопуха в сочетании с различными режимами питания на дислипидемию при модели сахарного диабета [Текст] / А. И. Венгеровский, Т. В. Якимова, О. Н. Насанова (Дымбрылова) // **Вопросы питания**. – 2015. – Т. 84, № 6. – С. 69–75.
15. Якимова, Т. В. Противодиабетическое действие некоторых лекарственных растений (по материалам публикаций последних 15 лет) [Текст] / Т. В. Якимова, О. Н. Насанова (Дымбрылова), А. И. Венгеровский // **Растительные ресурсы**. – 2016. – Т. 52, № 1. – С. 3–19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ЛВП – липопротеины высокой плотности
- ЛНП – липопротеины низкой плотности
- ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности
- МДА – малоновый диальдегид
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- СД – сахарный диабет
- СОД – супероксиддисмутаза
- ТГ – триглицериды
- ХС – холестерин