

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-128-135>
УДК 616.379-008.64-021.6:577.175.722: 615.015.8:615.322

Влияние экстрактов растений на инсулинорезистентность при экспериментальном сахарном диабете

О.Н. Дымбрылова¹, Т.В. Якимова², А.И. Венгеровский²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель исследования: оценить влияние экстрактов лекарственных растений на чувствительность к инсулину на животной модели сахарного диабета.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 110 аутбредных белых крысах-самцах. Сахарный диабет индуцировали введением стрептозотоцина животным, получавшим пищу с высоким содержанием жиров для формирования инсулинорезистентности. Животным вводили водные экстракты крапивы, одуванчика, лопуха, галеги лекарственной, метформин, росиглитазон. При проведении фармакотерапии крыс разделили на 2 группы: одна продолжала получать обогащенную жирами диету, другая – обычный пищевой рацион с содержанием жиров 8%. В крови измеряли уровень глюкозы, гликогемоглобина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности. Для оценки инсулинорезистентности использовали расчетный показатель – метаболический индекс.

Результаты. У животных с моделью сахарного диабета, получавших обогащенную жирами пищу, экстракты крапивы, лопуха снижали концентрацию глюкозы и гликогемоглобина. Экстракт одуванчика не изменял уровень глюкозы в крови натощак, понижал концентрацию гликогемоглобина. У животных, получавших обычный пищевой рацион, экстракты крапивы, галеги, одуванчика уменьшали концентрацию глюкозы в крови, экстракты всех растений снижали уровень гликогемоглобина. При введении экстрактов растений концентрация триглицеридов нормализовалась независимо от режима питания. У животных, получавших экстракты галеги, одуванчика, концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности при обоих вариантах диеты повышалась. После терапии экстрактами крапивы, галеги у животных, получавших пищу с содержанием жиров 8%, метаболический индекс не отличается от показателя интактных крыс. Экстракт одуванчика ослабляет инсулинорезистентность у животных, продолжавших получать диету, обогащенную жирами.

Заключение. При сахарном диабете, вызванном введением крысам стрептозотоцина, экстракты крапивы, галеги лекарственной, лопуха, одуванчика в такой же степени, как метформин и росиглитазон, улучшают углеводный, липидный обмен. Экстракты крапивы, галеги ослабляют инсулинорезистентность у животных, получавших обычный пищевой рацион, экстракт одуванчика – у животных, получавших пищу, обогащенную жирами.

Ключевые слова:	инсулинорезистентность, модель экспериментального сахарного диабета, крапива, лопух, одуванчик, галега.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	исследование выполнено с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.
Для цитирования:	Дымбрылова О.Н., Якимова Т.В., Венгеровский А.И. Влияние экстрактов растений на инсулинорезистентность при экспериментальном сахарном диабете. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(3):128–135. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-128-135 .

✉ Дымбрылова Очирма Насаковна, e-mail: o.nasanova@mail.ru.

Influence of plant extracts on insulin resistance in experimental diabetes mellitus

Ochirma N. Dymbrylova¹, Tatyana V. Yakimova², Aleksandr I. Vengerovskii²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Objective. The aim of the study was to evaluate the effect of medicinal plant extracts on insulin sensitivity in the model of diabetes mellitus.

Material and Methods. Experiments were carried out using 110 outbred white male rats. Diabetes mellitus was induced by the administration of streptozotocin to animals receiving food with a high fat content for the formation of insulin resistance. The animals were injected with metformin, rosiglitazone, and aqueous extracts of nettle, dandelion, burdock, and *Galega officinalis*. The rats were divided into two groups during pharmacotherapy: group 1 continued to receive fat-enriched diet; group 2 received a regular diet with 8% fat content. The blood levels of glucose, glycated hemoglobin, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol were measured. The metabolic index was calculated to assess insulin resistance.

Results. The extracts of nettle and burdock reduced the concentration of glucose and glycated hemoglobin in animals with a model of diabetes mellitus treated with fat-enriched food. Dandelion extract did not change the level of fasting glucose in blood whereas it lowered the concentration of glycohemoglobin. The extracts of nettle, *Galega officinalis*, and dandelion reduced blood concentrations of glucose in animals receiving normal diet. The extracts of all plants reduced the level of glycated hemoglobin. The concentration of triglycerides normalized regardless of the diet when plant extracts were introduced. The concentrations of high-density lipoprotein cholesterol increased in both diets in animals treated with *Galega officinalis* and dandelion extracts. The metabolic index in rats receiving food with 8%-fat content did not differ from that of intact animals after therapy with nettle and *Galega officinalis* extracts. Dandelion extract alleviated insulin resistance in animals continuing to receive a diet enriched with fats.

Conclusion. The extracts of nettle, *Galega officinalis*, burdock, and dandelion improved carbohydrate and lipid metabolism in diabetes mellitus caused by the administration of streptozotocin to rats to the same extent as metformin and rosiglitazone. Extracts of nettle and *Galega officinalis* alleviated insulin resistance in animals receiving a normal diet; dandelion extract alleviated insulin resistance in animals receiving fat-enriched food.

Keywords:	insulin resistance, experimental model of diabetes mellitus, nettle, burdock, dandelion, <i>Galega officinalis</i> .
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	the study was carried out in compliance with the principles of humanity set out in the directives of the European Community (86/609/EEC) and the Helsinki Declaration.
For citation:	Dymbrylova O.N., Yakimova T.V., Vengerovskii A.I. Influence of plant extracts on insulin resistance in experimental diabetes mellitus. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(3):128–135. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-128-135 .

Введение

Устранение инсулинорезистентности (ИР) и потенцирование сахароснижающего действия инсулина – одно из приоритетных направлений создания лекарственных средств для лечения сахарного диабета и снижения риска возникновения осложнений этого хронического заболевания [1]. При ИР нарушается толерантность к глюкозе, возникают эндотелиальная дисфункция, абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, хроническое воспаление, повышаются агрегация тромбоцитов и свертывание крови. ИР становится патофизиологической основой для развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным

диабетом 2-го типа (СД2). Первой группой сахароснижающих средств, уменьшающих ИР, были бигуаниды с главным представителем метформином. Позже выяснилось, что метформин не поступает в мышечную ткань и увеличивает чувствительность скелетных мышц к инсулину только при снижении массы тела. ИР в инсулинзависимых тканях эффективно уменьшают тиазолидиндионы пиоглитазон и росиглитазон – агонисты рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR γ) [2].

Цель исследования: оценить влияние экстрактов крапивы, лопуха, одуванчика и галеги лекарственной на чувствительность тканей к инсулину при модели СД, вызванной стрептозотоцином.

Материал и методы

Эксперименты проводили в зимне-весенний период на 110 аутбредных крысах самцах массой 200–220 г, полученных из клиники лабораторных животных НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга (г. Томск). Животных содержали в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986). Исследование одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (протокол № 1580 от 18.10.2009) и выполнено в соответствии с рекомендациями «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств» [3].

Экспериментальный СД вызывали двукратным внутривенным введением стрептозотоцина в дозе 30 мг/кг с интервалом в 2 дня. Для формирования устойчивости к инсулину животные в течение 4 нед до инъекций стрептозотоцина и на протяжении 8 нед после окончания его введения получали диету с повышенным содержанием жиров (белки – 8%, жиры – 30%, углеводы – 62% от общей суточной калорийности) [4].

Через 8 нед отбирали крыс с уровнем гликемии не менее 10 ммоль/л после голодания на протяжении 12–14 ч. Чтобы оценить влияние пищевого рациона на чувствительность тканей к инсулину и эффекты экстрактов растений животных одновременно с началом терапии разделяли: одни крысы продолжали получать диету с высоким содержанием жиров, другие – обычный пищевой рацион (20% белков, 8% жиров и 72% углеводов). Сформировалось 15 групп животных по 5–8 крыс: животные с моделью СД 2 типа, животные с моделью СД, получавшие обычный пищевой рацион без фармакотерапии, 8 групп животных, которым вводили экстракты растений, 4 группы крыс, которым вводили препараты сравнения при различных режимах питания и интактные животные.

Сухие водные экстракты получали из листьев крапивы двудомной (*Urtica dioica* L., сем. Urticaceae), наземной части галеги лекарственной (*Calega officinalis*, сем. Fabaceae), корней лопуха большого (*Arctium lappa* L., сем. Asteraceae) и одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale*, сем. Asteraceae). Экстракты крапивы и одуванчика (по 100 мг/кг), экстракт лопуха в (25 мг/кг), экстракт галеги лекарственной (350 мг/кг), метформин («Berlin-Chemi AG», Германия, 450 мг/кг) [5] и росиглитазон («GlaxoWellcome», Великобритания, 40 мг/кг) [6, 7] вводили ежедневно в желудок за 30 мин до кормления в течение 10 сут. Дозы экстрактов являются эффективными по сахароснижающему действию и были установлены в ранее проведенных исследованиях [8, 9]. Контрольным животным с моделью СД и интактным животным вводили дистиллированную воду в эквивалентном количестве.

Содержание глюкозы в венозной крови определяли с помощью системы контроля глюкозы «OneTouch UltraEasy» («LifeScanInc.», США), уровень гликированного гемоглобина оценивали с использованием тест-системы «Glycohemoglobin» («HighTechnologyInc», США). Содержание в сыворотке крови триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли с помощью тест-систем «Триглицериды», «ЛПВП-холестерин» (Россия). Измерения проводили на колориметре фотоэлектрическом КФО (Россия).

Для оценки ИР использовали расчетный показатель – метаболический индекс (МИ), учитывающий изменения углеводного и липидного обменов. МИ характеризует ИР более адекватно, чем расчетный индекс НОМА-IR и отношение содержания в плазме ТГ к содержанию ХС ЛПВП [10]. Об ИР свидетельствует значение МИ ≥ 7 .

Индекс рассчитывали по формуле:

$$\text{МИ} = \frac{[\text{ТГ (ммоль/л)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)}]}{\text{ХС ЛПВП (ммоль/л)}}$$

Результаты обрабатывали с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни и Вилкоксона для независимых и зависимых выборок при вероятности ошибочного вывода, не превышающей 5% ($p < 0,05$) [11]. Данные представлены в виде медианы Me, верхнего и нижнего квартилей Q_1 – Q_3 . Расчеты проводили с использованием программы Statistica 10.0 для Windows.

Результаты и обсуждение

Через 8 недель после введения стрептозотоцина у крыс появлялись характерные для СД симптомы: полиурия, повышалась потребность в воде и аппетит. Масса тела животных снижалась на 14–30%, повышалась на 3–24% или не изменялась. Концентрация глюкозы в крови возрастала с 3,6–4,5 до 10,1–25,1 ммоль/л, гликогемоглобина – с 4,4–4,6 до 7,0–11,9% ($p < 0,05$). Повышение уровня метаболических маркеров СД свидетельствуют о формировании модели СД 2 типа. Чувствительность тканей к инсулину снижалась [9].

У животных, получавших пищу с высоким содержанием жиров, под влиянием экстракта крапивы уровень глюкозы крови натошак уменьшался с 20,1 до 15,3 ммоль/л, гликированного гемоглобина – с 8,6 до 7,6% ($p < 0,05$). В этом эксперименте при введении животным экстракта лопуха концентрация глюкозы в крови снижалась с 16,3 до 12,8 ммоль/л, гликированного гемоглобина – с 7,2 до 6,0% ($p < 0,05$). Экстракт галеги не улучшал показатели углеводного обмена. Экстракт одуванчика не изменял концентрацию глюкозы, уменьшал уровень гликированного гемоглобина с 7,8 до 6,4% ($p < 0,05$) (табл. 1).

При экспериментальном СД и обычном пищевом рационе с содержанием жиров 8% экстракт крапивы уменьшал концентрацию глюкозы в крови натошак с 20,3 до 6,4 ммоль/л, экстракт галеги – с 15,0 до 6,3 ммоль/л, экстракт одуванчика – с 14,7 до 7,4 ммоль/л. Экстракт лопуха не оказывал сахароснижающего действия. Экстракт крапивы снижал уровень гликогемоглобина с 8,6 до 7,6%, экстракт лопуха – с 7,2 до 6,0%, экстракт галеги – с 8,4% до 7,4%, экстракт одуванчика – с 7,8 до 7,4% ($p < 0,05$) (табл. 1).

При введении метформина крысам, получавшим пищу с высоким содержанием жиров, концентрация глюкозы снижалась с 17,3 до 12,2 ммоль/л ($p < 0,05$), содержание гликированного гемоглобина статистически значимо не изменялось. Росиглитазон в этом эксперименте не изменял концентрацию глюкозы в крови крыс натошак, снижал уровень гликированного гемоглобина с 7,5 до 6,6% ($p < 0,05$).

При кормлении экспериментальных животных пищей с содержанием жиров 8% метформин снижал уровень глюкозы с 17,1 до 6,3 ммоль/л, росиглитазон – с 12,9 до 7,0 ммоль/л. Оба синтетических сахароснижающих средства уменьшали концентрацию гликированного гемоглобина – с 7,3%–7,7% до 6,2%–6,8% ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Влияние экстрактов крапивы, лопуха, одуванчика, галегы лекарственной, метформина и росиглитазона на концентрацию глюкозы и гликированного гемоглобина в крови при модели сахарного диабета [Me (Q₁–Q₃)]
Table 1. The effect of extracts of nettle, burdock, dandelion, and Galega officinalis, metformin, and rosiglitazone on blood concentration of glucose and glycated hemoglobin in a model of diabetes mellitus [Me (Q₁–Q₃)]

Показатель Parameter	Модель СД Model of diabetes mellitus												
	экстракт крапивы на фоне nettle extract on the background		экстракт лопуха на фоне burdock extract on the background		экстракт галегы на фоне galega extract on the background		экстракт одуванчика на фоне dandelion extract on the background		метформин на фоне metformin on the background		росиглитазон на фоне rosiglitazone on the background		
До введения экстрак- тов, метформина и росиглитазона Before the introduction of extracts, metformin and rosiglitazone	обычная пищевая рацион без введения препаратов a normal diet without the introduc- tion of drugs	Диеты с высоким содержанием жиров high-fat diets	обычного пищевого рациона a normal diet	Диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычного пищевого рациона a normal diet	Диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычного пищевого рациона a normal diet	Диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet	Диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычного пищевого рациона a normal diet	Диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычного пищевого рациона a normal diet	Диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	17,4 (16,9–20,6)	20,1 (16,2–22,1)	20,3 (12,6–21,6)	16,3 (16,1–18,4)	16,9 (16,9–19,8)	15,4 (10,0–22,1)	15,0 (8,5–16,7)	15,6 (10,2–16,4)	14,7 (11,3–16,7)	17,3 (14,1–19,9)	12,4 (11,9–14,2)	12,9 (12,2–14,3)	12,2 (6,7–14,0)
В конце эксперимента At the end of the experi- ment	12,9 (10,9–13,4) ¹	15,3 (9,1–17,4) ¹	6,4 (4,2–7,7) ¹	12,8 (11,6–12,9) ¹	14,3 (9,4–17,6)	17,3 (10,2–25,9)	6,3 (5,0–10,1) ¹	16,1 (11,3–18,0)	7,4 (5,4–13,2) ¹	12,2 (8,2–17,2) ¹	12,2 (6,7–14,0)	7,0 (5,3–10,1) ¹	7,5 (6,7–8,7)
До введения экстрак- тов, метформина и росиглитазона Before the introduction of extracts, metformin and rosiglitazone	7,7 (7,0–8,5)	8,6 (8,2–8,7)	8,0 (7,7–8,1)	7,2 (7,2–7,8)	8,0 (7,9–8,7)	8,1 (7,2–9,3)	8,4 (8,0–8,9)	7,8 (7,5–8,0)	8,0 (7,8–11,9)	7,8 (7,4–8,5)	7,5 (6,7–8,7)	7,3 (7,0–8,6)	7,5 (6,7–8,7)
В конце эксперимента At the end of the experiment	7,9 (7,2–8,4)	7,6 (7,1–7,9) ¹	7,3 (7,2–7,3) ¹	6,0 (5,9–7,0) ¹	6,4 (5,9–6,9) ¹	8,1 (6,9–8,5)	7,4 (6,9–7,6) ¹	6,4 (5,8–7,0) ¹	6,1 (5,6–6,8) ¹	7,6 (7,4–7,8)	6,6 (5,4–6,7) ¹	6,2 (6,0–6,6) ¹	6,6 (5,4–6,7) ¹

¹p < 0,05 по сравнению с показателем до введения экстрактов растений, метформина и росиглитазона.

Таблица 2. Влияние экстрактов крапивы, лопуха, одуванчика, галеги лекарственной, метформина и росиглитазона на концентрацию триглицеридов, холестерина ЛПВП и метабolic index при модели сахарного диабета [Me (Q₁–Q₃)]
Table 2. The effect of extracts of nettle, burdock, dandelion, galega officinalis, metformin and rosiglitazone on the concentration of triglycerides, HDL cholesterol and metabolic index [Me (Q₁–Q₃)]

Показатель Parameter	Интakтные животные Intact animals	Модель СД Model of diabetes mellitus													
		Модель СД (контроль) Model of diabetes mellitus (control)		экстракт крапивы nettle extract on the background		экстракт лопуха на фоне burdock extract on the background		экстракт галеги galega extract on the background		экстракт одуванчика dandelion extract on the background		метформин metformin on the background		росиглитазон rosiglitazone on the background	
		обычная пищевая рацион без введения препаратов a normal diet without the introduction of drugs	диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычная пищевая рацион normal diet	диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычная пищевая рацион normal diet	диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычная пищевая рацион normal diet	диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычная пищевая рацион normal diet	диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычная пищевая рацион normal diet	диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычная пищевая рацион normal diet	диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	0,7 (0,4–1,2)	0,7 (0,3–1,1) ²	1,0 (0,4–1,4) ²	0,6 (0,4–0,8) ²	1,5 (1,0–2,0) ^{1,2}	1,0 (0,4–1,6) ²	0,3 (0,2–1,8) ²	0,8 (0,7–1,1) ²	0,6 (0,5–0,7) ²	0,8 (0,8–0,9) ²	1,0 (0,4–1,6) ²	1,1 (0,8–1,4) ²	1,2 (0,5–2,1) ²	0,5 (0,4–0,6) ²	
Холестерин ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/L	0,5 (0,5–1,0)	1,0 (0,6–1,4)	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)	0,9 (0,6–1,7) ¹	1,2 (1,1–1,3) ¹	1,6 (1,2–1,7) ¹	1,3 (1,2–1,5) ¹	1,1 (1,0–1,4) ¹	1,1 (0,8–1,5) ¹	1,2 (1,0–1,7) ¹	1,1 (0,8–1,3) ¹	
Метабolic индекс Metabolic index	2,2 (1,6–4,1)	15,6 (9,7–17,5) ¹	19,7 (9,4–22,0)	2,2 (1,5–3,0) ²	18,2 (13,1–25,1)	27,0 (3,8–27,6)	4,4 (1,3–52,4)	5,3 (3,4–6,6) ²	8,2 (4,3–10,6) ²	10,7 (4,4–13,5)	6,1 (4,1–15,6)	5,6 (4,6–9,0) ^{1,2}	14,8 (2,9–17,4)	4,3 (2,9–5,1) ²	

p < 0,05 по сравнению с показателем: ¹интактных животных; ²при модели сахарного диабета.
p < 0,05 compared to the indicator: ¹intact animals; ²in the model of diabetes mellitus.

Крыс контрольной группы кормили пищей с содержанием жиров 8%, лекарственные средства животным этой группы не вводили. Показатели углеводного обмена у этих животных изменялись: концентрация глюкозы в крови уменьшалась с 17,4 до 12,9 ммоль/л ($p < 0,05$). Однако уровень гликированного гемоглобина оставался неизменным.

При модели СД, вызванном стрептозотоцином, и инсулинорезистентности концентрация ТГ в плазме увеличивалась в 8,3 раза, концентрация ХС ЛПВП возрастала незначительно ($p = 0,8$). При введении экстрактов растений и референтных препаратов концентрация в плазме ТГ изменялись в сторону нормы, с 5,8 ммоль/л до 0,3–1,2 ммоль/л, независимо от режима питания. Концентрация ХС ЛПВП повышалась в 2,2–3,2 раза у животных получавших при обоих вариантах диеты экстракты галеги, одуванчика, метформин или росиглитазон по сравнению с концентрацией у интактных крыс. При введении экстракта крапивы концентрация ХС ЛПВП увеличивалась лишь у крыс, продолжавших получать пищу с высоким содержанием жиров ($p < 0,05$). Экстракт лопуха не изменял концентрацию ХС ЛПВП у животных при обоих режимах питания. Содержание ХС ЛПВП у животных, получавших обычный пищевой рацион без фармакотерапии, оставалось таким же, как у крыс при модели СД (табл. 2).

Все исследованные экстракты растений (исключая экстракт галеги, примененный на фоне диеты с высоким содержанием жиров) не слабее метформина и росиглитазона улучшают показатели углеводного и липидного обмена при экспериментальном СД, индуцированном введением стрептозотоцина.

У животных с экспериментальным СД МИ увеличивался в 25,5 раза. После терапии экстрактом крапивы у крыс, получавших корм с содержанием жиров 8%, МИ не отличается от показателя интактных животных. У животных, получавших экстракт галеги, метформин и росиглитазон в сочетании с обычным пищевым рационом, МИ изменяется в сторону нормы, до 4,3–5,6.

Экстракт одуванчика нормализовал МИ у крыс, продолжавших получать диету, обогащенную жирами ($p < 0,05$). МИ у крыс контрольной группы оставался повышенным (табл. 2). При введении метформина животным, получавшим корм с содержанием жиров 30%, экстракта одуванчика – крысам при кормлении пищей с содержанием жиров 8% отмечена тенденция к снижению МИ ($p = 0,06$ и $p = 0,07$ соответственно).

Способность ослаблять инсулинорезистентность может быть обусловлена эффектами химических компонентов лекарственных растений: флавоноидов и микроэлементов (табл. 3).

Основные метаболические эффекты инсулина, в том числе его стимулирующее влияние на поглощение глюкозы клетками-мишенями, реализуются при помощи фосфатидилинозитол-3-киназного (PI3K)–Akt/PKB сигнального пути. Соединения ванадия обратимо или необратимо ингибируют негативный регулятор передачи сигнала рецептора инсулина – протеинтирозинфосфатазу 1В (PTP1B). Этот фермент, дефосфорилируя рецептор инсулина и субстрат рецептора инсулина, подавляет передачу сигналов инсулина и провоцирует развитие инсулинорезистентности [12, 13].

Таблица 3. Содержание химических компонентов в сухих водных экстрактах листьев крапивы двудомной, галеги лекарственной, корней лопуха большого и одуванчика лекарственного ($M \pm m$)

Table 3. The content of chemical components in dry aqueous extracts of leaves of nettle dioecious, galega officinalis, roots of burdock and dandelion officinalis ($M \pm m$)

Экстракт крапивы Nettle extract	Экстракт лопуха Burdock extract	Экстракт галеги Galega officinalis extract	Экстракт одуванчика Dandelion extract
Флавоноиды, % Flavonoids, %			
1,7 ± 0,3	3,2 ± 0,8	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,4
Ванадий, мг/г Vanadium, mg/g			
0,89 ± 0,06	0,13 ± 0,02	0,91 ± 0,12	0,34 ± 0,04

Флавоноиды, выделенные из метанольного экстракта надземных частей *Dodonaea viscosa*, используемого в традиционной медицине Южной Азии в качестве противодиабетического средства, в исследованиях *in vitro* обратимо, дозозависимо ингибировали активность PTP1B [14]. Водно-спиртовой экстракт листьев *Dodonaea viscosa* увеличивал гипогликемическое действие экзогенного инсулина у кроликов с аллоксановым диабетом [15]. Флавоноид понгамол из плодов *Pongamia pinnata* оказывает выраженное гипогликемическое действие у крыс при диабете, вызванном введением стрептозотоцина и у мышей линии *db/db*, *in vitro* значительно снижает активность PTP1B [16].

Облегчает передачу сигналов рецептора инсулина сиртуин 1 (SIRT1). Сиртуины (silencer information regulator) – семейство высококонсервативных НАД⁺-зависимых дегидрогеназ. Снижение экспрессии и/или активности сиртуинов коррелирует с развитием СД 2 типа [17]. Флавоноид кверцетин улучшает чувствительность к инсулину у мышей *db/db*, повышая экспрессию SIRT1 [18]. Кверцетин увеличивает активность SIRT1 в пять раз. Кроме того, кверцетин оказывает мягкое стимулирующее действие на SIRT6 [19]. SIRT6 играет важную роль в поддержании нормального гомеостаза глюкозы [20].

Выводы

При экспериментальном сахарном диабете, вызванном у крыс введением стрептозотоцина в сочетании с обогащенным жирами кормом, водные экстракты крапивы двудомной (100 мг/кг), галеги лекарственной (350 мг/кг), корней лопуха большого (25 мг/кг) и одуванчика лекарственного (100 мг/кг) при введении в течение 10 дней в такой же степени, как метформин и росиглитазон, уменьшают в крови уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, триглицеридов, повышают концентрацию холестерина ЛВП.

Экстракты крапивы и галеги, подобно метформину и росиглитазону, ослабляют инсулинорезистентность у животных при питании кормом с низким содержанием жиров, экстракт одуванчика лекарственного – у животных, продолжавших получать пищу с высоким содержанием жиров.

Литература

1. Спасов А.А., Петров В.И., Чепляева Н.И., Ленская К.В. Фундаментальные основы поиска лекарственных средств для терапии сахарного диабета 2-го типа. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;(2):43–49. DOI: 10.15690/vramn.v68i2.548.
2. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Кадин Д.В. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом второго типа: обзор основных стратегий и клинических исследований. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):193–205. DOI: 10.14341/DM9570.
3. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина; 2005:832.
4. Zhang M., Lv X., Li J., Xu Z., Chen L. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Exp. Diabetes Res*. 2008;2008:704045. DOI: 10.1155/2008/704045.
5. Kawamori D., Kurpad A.J., Hu J., Liew C.W., Shih J.L., Ford E.L. et al. Insulin signaling in alpha cells modulates glucagon secretion in vivo. *Cell Metab*. 2009;9(4):350–361. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.02.007.
6. Rao R.P., Singh A., Jain A.K., Srinivasan B.P. Dual therapy of rosiglitazone/pioglitazone with glimepiride on diabetic nephropathy in experimentally induced type 2 diabetes rats. *J. Biomed. Res*. 2011;25(6):411–417. DOI: 10.1016/S1674-8301(11)60054-7.
7. El-Bassossy H.M., Abo-Warda S.M., Fahmy A. Rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor γ stimulant, abrogates diabetes-evoked hypertension by rectifying abnormalities in vascular reactivity. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2012; 39(8):643–649. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2012.05724.x.
8. Венгеровский А.И., Якимова Т.В., Насанова О.Н. Гиполипидемическое действие экстрактов лекарственных растений при экспериментальном сахарном диабете. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(3):40–44. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-3-40-44.
9. Якимова Т.В., Насанова О.Н., Венгеровский А.И., Буркова В.Н. Влияние экстракта галеги лекарственной на метаболизм липидов при экспериментальном сахарном диабете. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(4):98–102.
10. Ройтберг Г.Е., Дорosh Ж.В., Шархун О.О., Ушакова Т.И., Трубино Е.А. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(3):264–274.
11. Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной фармакологии. Казань: Медицина; 2006:373.
12. Горбунов Е.А., Бригадирова А.А., Качаева Е.В., Путиловский М.А., Тарасов С.А. Перспективные фармакологические мишени для лечения заболеваний, сопряженных с дефектом сигнального пути рецептора инсулина. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(6):36–43.
13. Behl T., Gupta A., Sehgal A., Albarrati A., Albratty M., Meraya A.M. et al. Exploring protein tyrosine phosphatases (PTP) and PTP-1B inhibitors in management of diabetes mellitus. *Biomed. Pharmacother*. 2022;153:113405. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113405.
14. Uddin Z., Song Y.H., Ulla M., Li Z., Kim J.Y., Park K.H. Isolation and characterization of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitory polyphenolic compounds from *Dodonaea viscosa* and their kinetic analysis. *Front. Chem*. 2018;6(40):1–10. DOI: 10.3389/fchem.2018.00040.
15. Akhtar M.S., Ahmed M., Gulzar K., Adnan H. Hypoglycaemic activity of *Dodonaea viscosa* leaves normal and alloxan-induced diabetic rabbits. *Diabetologia Croatica*. 2011;40(3):71–79.
16. Tamrakar A.K., Yadav P.P., Tiwari P., Maurya R., Srivastava A.K. Identification of pongamol and karanjin as lead compounds with antihyperglycemic activity from *Pongamia pinnata* fruits. *J. Ethnopharmacol*. 2008;118(3):435–439. DOI: 10.1016/j.jep.2008.05.008.
17. Belete T.M. A Recent achievement in the discovery and development of novel targets for the treatment of type-2 diabetes mellitus. *J. Exp. Pharmacol*. 2020;12:1–15. DOI: 10.2147/JEP.S226113.
18. Hu T., Shi J.J., Fang J., Wang Q., Chen Y.B., Zhang S.J. Quercetin ameliorates diabetic encephalopathy through SIRT1/ER stress pathway in db/db mice. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(8):7015–7029. DOI: 10.18632/aging.103059.
19. Curry A.M., White D.S., Donu D., Cen Y. Human sirtuin regulators: The "Success" stories. *Front. Physiol*. 2021;12:752117. DOI: 10.3389/fphys.2021.752117.
20. Huynh F.K., Hershberger K.A., Hirschey M.D. Targeting sirtuins for the treatment of diabetes. *Diabetes Manag. (Lond.)*. 2013;3(3):245–257. DOI: 10.2217/dmt.13.6.

References

1. Spasov A.A., Petrov V.I., Cheplyaeva N.I., Lenskaya K.V. Fundamental bases of search of medicines for therapy of a diabetes mellitus type 2. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;(2):43–49. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v68i2.548.
2. Salukhov V.V., Khalimov Yu.Sh., Shustov S.B., Kadin D.V. Decrease of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: Review of the common strategies and clinical studies. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):193–205. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM9570.
3. Habriev R.U. Guideline for experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances. Moscow: Meditsina; 2005:832. (In Russ.).
4. Zhang M., Lv X., Li J., Xu Z., Chen L. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Exp. Diabetes Res*. 2008;2008:704045. DOI: 10.1155/2008/704045.
5. Kawamori D., Kurpad A.J., Hu J., Liew C.W., Shih J.L., Ford E.L. et al. Insulin signaling in alpha cells modulates glucagon secretion in vivo. *Cell Metab*. 2009;9(4):350–361. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.02.007.
6. Rao R.P., Singh A., Jain A.K., Srinivasan B.P. Dual therapy of rosiglitazone/pioglitazone with glimepiride on diabetic nephropathy in experimentally induced type 2 diabetes rats. *J. Biomed. Res*. 2011;25(6):411–417. DOI: 10.1016/S1674-8301(11)60054-7.
7. El-Bassossy H.M., Abo-Warda S.M., Fahmy A. Rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor γ stimulant, abrogates diabetes-evoked hypertension by rectifying abnormalities in vascular reactivity. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2012;39(8):643–649. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2012.05724.x.
8. Vengerovskii A.I., Yakimova T.V., Nasanova O.N. Hypolipidemic action of nettle and burdock herbal extracts in experimental diabetes mellitus. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(3):40–44. (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-3-40-44.
9. Yakimova T.V., Nasanova O.N., Vengerovskii A.I., Burkova V.N. Influence of Galega extracts on lipids metabolism in experimental diabetes mellitus. *Siberian Medical Journal*. 2011; 26(4):98–102. (In Russ.).
10. Rojtbberg G.E., Dorosh Zh.V., Sharhun O.O., Ushakova T.I., Trubino E.A. New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):264–274. (In Russ.).
11. Khafiz'yanova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva G.N. Mathematical statistics in experimental pharmacology. Kazan: Meditsina; 2006:374. (In Russ.).
12. Gorbunov E.A., Brigadirova A.A., Kachaeva E.V., Putilovskii M.A., Tarasov S.A. Promising pharmacological targets for the treatment of the diseases associated with the impaired insulin receptor signaling pathway. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(6):36–43. (In Russ.).
13. Behl T., Gupta A., Sehgal A., Albarrati A., Albratty M., Meraya A.M. et al. Exploring protein tyrosine phosphatases (PTP) and PTP-1B inhibitors in management of diabetes mellitus. *Biomed. Pharmacother*. 2022;153:113405. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113405.
14. Uddin Z., Song Y.H., Ulla M., Li Z., Kim J.Y., Park K.H. Isolation and characterization of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitory polyphenolic compounds from *Dodonaea viscosa* and their kinetic analysis. *Front. Chem*. 2018;6(40):1–10. DOI: 10.3389/fchem.2018.00040.
15. Akhtar M.S., Ahmed M., Gulzar K., Adnan H. Hypoglycaemic activity of *Dodonaea viscosa* leaves normal and alloxan-induced diabetic rabbits. *Diabetologia Croatica*. 2011;40(3):71–79.
16. Tamrakar A.K., Yadav P.P., Tiwari P., Maurya R., Srivastava A.K. Identification of pongamol and karanjin as lead compounds with antihyperglycemic activity from *Pongamia pinnata* fruits. *J. Ethnopharmacol*. 2008;118(3):435–439. DOI: 10.1016/j.jep.2008.05.008.
17. Belete T.M. A Recent achievement in the discovery and development of novel targets for the treatment of type-2 diabetes mellitus. *J. Exp. Pharmacol*. 2020;12:1–15. DOI: 10.2147/JEP.S226113.
18. Hu T., Shi J.J., Fang J., Wang Q., Chen Y.B., Zhang S.J. Quercetin ameliorates diabetic encephalopathy through SIRT1/ER stress pathway in db/db mice. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(8):7015–7029. DOI: 10.18632/aging.103059.
19. Curry A.M., White D.S., Donu D., Cen Y. Human sirtuin regulators: The "Success" stories. *Front. Physiol*. 2021;12:752117. DOI: 10.3389/fphys.2021.752117.
20. Huynh F.K., Hershberger K.A., Hirschey M.D. Targeting sirtuins for the treatment of diabetes. *Diabetes Manag. (Lond.)*. 2013;3(3):245–257. DOI: 10.2217/dmt.13.6.

Информация о вкладе авторов

Венгеровский А.И., Якимова Т.В. – разработка концепции статьи, проверка и правка рабочей версии статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Дымбрылова О.Н. – выполнение лабораторных исследований, анализ и интерпретация полученных данных, работа с литературой, написание рабочей версии и оформление статьи.

Сведения об авторах

Дымбрылова Очирма Насаковна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3330-660X.

E-mail: o.nasanova@mail.ru.

Якимова Татьяна Витальевна, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0530-8656.

E-mail: t-yakimova@inbox.ru.

Венгеровский Александр Исаакович, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5094-3742.

E-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru.

 **Дымбрылова Очирма Насаковна**, e-mail: o.nasanova@mail.ru.

Information on author contributions

Vengerovskii A.I. and Yakimova T.V. – development of study concept, manuscript revision, editing the draft of the article, and final approval of the manuscript for publication.

Dymbrylova O.N. – analysis and interpretation of obtained data, work with literature, and writing the draft of the manuscript.

Information about the authors

Ochirma N. Dymbrylova, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3330-660X.

E-mail: o.nasanova@mail.ru.

Tatyana V. Yakimova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-0530-8656.

E-mail: t-yakimova@inbox.ru.

Aleksandr I. Vengerovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-5094-3742.

E-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru.

 **Dymbrylova Ochirma N.**, e-mail: o.nasanova@mail.ru.

Received July 31, 2022

Поступила: 31.07.2022