

О. М. Чікіткіна, Н. М. Кононенко, Ю. Б. Лар'яновська

Вплив глікверину на ліпідний обмін та стан печінки щурів на тлі метаболічного синдрому

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: метаболічний синдром, глікверин, кверцетин, воглібоз, метформін, антигіперглікемічна та антиатерогенна дія

Сьогодні однією з актуальних проблем медицини є метаболічний синдром (МС), усі складові якого (інтолерантність до глюкози або цукровий діабет 2 типу (ЦД 2), абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія та дисліпідемія) є окремими факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань [1, 2].

Доведено, що провідна роль у формуванні МС належить інсулінорезистентності (ІР). Ступінь вираженості ІР та метаболічних змін корелює з абдомінальним ожирінням, а саме – внутрішньоклітинним накопиченням ліпідів, які порушують передачу сигналу від рецептора інсуліну та знижують інсулінзалежний захват глюкози в клітинах нежирових тканин і, таким чином, стимулюють розвиток ІР та ЦД 2 [3]. Вважають, що ІР виникає, передусім, у печінці й лише потім розвивається в інших органах. Сукупність метаболічних змін у печінці виявляється неалкогольною жировою хворобою печінки (НЖХП) у двох основних формах – стеатозу (жирова дистрофія печінки) та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [4].

Для корекції проявів МС застосовується достатньо широкий арсенал препаратів різних фармакологічних груп (антидіабетичні, гіполіпідемічні, антигіпертензивні, дезагрегаційні засоби, та ті, що знижують масу тіла), що призводить до поліпрагмазії та побічних ефектів [5]. Одним з перспективних шляхів вирішення цього питання є зменшення кількості використовуваних препаратів за рахунок створення

безпечних лікарських комбінацій, які поєднують різні види фармакологічної дії. У Національному фармацевтичному університеті розроблено новий комбінований протидіабетичний засіб глікверин, складовими компонентами якого є антиоксидант кверцетин та інгібітор α -глюкозидаз воглібоз. У попередніх дослідженнях на моделі ІР, викликаній дексаметазоном у щурів, встановлено виражені антиоксидантні властивості глікверину та його здатність поліпшувати гомеостаз глюкози [6].

Мета дослідження – вивчення впливу глікверину на ліпідний обмін та стан печінки на тлі метаболічного синдрому.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 24 білих нелінійних щурах самцях 18-місячного віку масою 270–300 г. Метаболічний синдром викликали високоцукровою дієтою (ВЦД), яка забезпечувалася заміщенням питної води 30 % розчином сахарози в поїлках у режимі вільного доступу протягом 8 тижнів. Досліджувані засоби вводили одночасно з розчином сахарози внутрішньошлунково, протягом 8 тижнів. Використовували наступні групи: 1 група – тварини інтактного контролю (ІК); 2 група – тварини контрольної патології, які отримували 30 % розчин сахарози; 3–6 групи – тварини, яким на тлі сахарози вводили глікверин у вигляді суміші кверцетину в дозі 50 мг/кг та воглібозу в дозі 0,03 мг/кг, або препарати порівняння (ПП): субстанцію кверцетину (50 мг/кг) або таблетки метформіну (200 мг/кг) та воглібозу (0,06 мг/кг). Дозу глікверину було отримано в попередніх скринінгових дослідженнях за антигіперглікемічною дією.

Через 8 тижнів проводили тестування стану вуглеводного та ліпідного обміну щурів. Стан вуглеводного гомео-

стазу оцінювали за рівнем базальної глікемії та внутрішньоочеревинним тестом толерантності до глюкози (ВЧТТГ, глюкоза в дозі 2,5 г/кг). Проби крові для аналізу глюкози відбирали до та через 30, 60, 90 та 120 хв після вуглеводного навантаження. Уміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом з використанням набору «Д-глюкоза», Філісіт-Діагностика (Україна). За результатами ВЧТТГ розраховували інтегральний показник – площу під глікемічними кривими (glycemic area under curve, AUC_{glu} (ммоль·хв/л).

У кінці експерименту тварин знеживлювали шляхом декапітації під ефірним наркозом відповідно до вимог Європейської конвенції із захисту експериментальних тварин (Страсбург, 1986 р.) [7].

Для біохімічних і гістологічних досліджень отримували кров та вилучали печінку. У сироватці крові визначали показники: уміст холестерину (ХЛ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької та високої щільності (ЛПНЩ, ЛПВЩ), з використанням стандартних біохімічних наборів вітчизняного виробництва [8]. Виразність цитолітичних процесів оцінювали за активністю в сироватці крові маркерних ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) за методом Райтмана-Френкеля, у печінці визначали вміст глікогену [8]. Для проведення гістологічного аналізу структури печінки зразки тканин фіксували в 10 % розчині формаліну, зневоднювали в спиртах зростаючої міцності, заливали в целоїдин-парафін. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Для виявлення глікогену на зрізах печінки проводили ШИК-реакцію. Для виявлення нейтральних жирів фіксовані в формаліні зразки печінки різали на мікротомі, що заморожує, та фарбували суданом IV [9]. Перегляд мікропрепаратів проводили під світловим мікроскопом Granum, фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum ДСМ 310. Фотознімки обробляли за допомогою програми Tour View.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням

параметричних (критерій Н'юмена-Кейлса) і непараметричних (критерій Вілкоксона-Мана-Уїтні) методів варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних програм «Statistica, v. 6,0». Показник AUC_{glu} розраховували з використанням статистичних програм «MedCalc, v. 9.3.7.0». Відмінності між контрольними та дослідними групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що рівень базальної глікемії в групі тварин, яких протягом 8 тижнів утримували на ВЦД, не відрізнявся від значень інтактного контролю (ІК). Проте результати ВЧТТГ свідчать про розвиток інтолерантності до вуглеводів у щурів з групи КП внаслідок надмірного вживання вуглеводів (таблиця). Інтегральний показник глікемії AUC_{glu} у тварин КП у 1,6 разу перевищував відповідний показник у тварин ІК (таблиця).

У печінці реєстрували зниження рівня глікогену, що свідчить про активацію процесів глікогенолізу та глюкогенезу внаслідок погіршення утилізації глюкози та опосередковано – на розвиток печінкової ІР (таблиця).

Дослідження ліпідного профілю в тварин, яких утримували на ВЦД, показало достовірне підвищення рівня тригліцеридів у 2,4 разу, холестерину – 2,6 разу та ЛПНЩ – майже в 2,0 разу порівняно з ІК. Уміст ХС-ЛПВЩ виявляв невиразну тенденцію до підвищення. Накопичення тригліцеридів у сироватці крові щурів з групи КП свідчить про активацію ліполізу в жировій тканині, порушення утилізації ліпідів у печінці та опосередковано – про розвиток печінкової ІР [10, 11] (таблиця). Підвищення рівня холестерину та ЛПНЩ поряд з не зміненим рівнем ХС-ЛПВЩ вказує на розвиток процесів атерогенезу в щурів з ВЦД.

Печінці належить провідна роль з утилізації надлишків вуглеводів та жирів. За умов надмірного надходження вуглеводів в організм щурів відбувається виснаження фізіологічного резерву печінки, на що вказує підвищення активності цитолітичних

ферментів АлАт та АсАт у сироватці крові (таблиця). Крім того, підвищення активності АлАт за умов МС та ЦД 2 вважають предиктором розвитку ІР [12], що підтверджує наявність зниженої чутливості до інсуліну тканин печінки.

Отже, утримання щурів на ВЦД призводило до розвитку інтолерантності до глюкози, зниження чутливості печінки до дії інсуліну, змін ліпідного профілю та розвитку запального процесу в печінці. Саме такий комплекс порушень характерний для МС та початку ЦД 2 [10].

Профілактично-лікувальне введення глікверину суттєво попереджало розвиток метаболічних порушень, викликаних ВЦД. У щурів, які отримували глікверин протягом 8 тижнів, поліпшувалася утилізація глюкози в печінці, про що свідчить підвищення толерантності до вуглеводів: значення АUC_{glu}, розраховані за результатами ВЧТТГ, були достовірно нижчими ніж у тварин з груп КП (таблиця). Статистичний аналіз також показав вірогідну перевагу глікверину над препаратами порівняння воглібозом і метформіном щодо відновлення толерантності до вуглеводів (таблиця). Під дією глікверину достовірно щодо значень КП підвищувався вміст глікогену в печінці (таблиця). За здатністю відновлювати глікогенутворювальну функцію печінки досліджуваний комбінований засіб достовірно переважав ефект його окремих складових компонентів – кверцетину та воглібозу та діяв на рівні метформіну. Отже, глікверин чинить виражену профілактичну дію щодо розвитку ІР, викликаного тривалим вживанням надлишкової кількості вуглеводів.

Не менш важливою й актуальною, ніж нормалізація вуглеводного обміну, є корекція дисліпідемічних порушень, які визначають високий атерогенний потенціал

Таблиця

Біохімічні показники сироватки крові щурів за умов метаболічного синдрому та впливу глікверину, $M \pm m$

Показник	Інтакtnий контроль	Контрольна патологія (метаболічний синдром)	Метаболічний синдром + Глікверин, 50 мг/кг	Метаболічний синдром + Кверцетин, 50 мг/кг	Метаболічний синдром + воглібоз, 0,06 мг/кг	Метаболічний синдром + метформін, 200 мг/кг
AUC _{glu} , ммоль·хв/л	783,62 ± 19,79	1290,24 ± 55,02*	733,65 ± 15,32**/#*	768,21 ± 29,44**	900,21 ± 40,43**	848,83 ± 43,33**
Глікоген, мг/100 г тканини	2414,42 ± 283,26	1200,72 ± 149,25*	2828,44 ± 374,70**/#	2321,01 ± 264,78**	1850,72 ± 237,47**	2734,02 ± 339,19**/#
АсАт, ммоль/(год·л)	0,67 ± 0,01	0,92 ± 0,04*	0,63 ± 0,03**/#	0,72 ± 0,02**	0,77 ± 0,01**	0,72 ± 0,04**
АлАт, ммоль/(год·л)	0,51 ± 0,02	0,71 ± 0,02*	0,43 ± 0,01**/#	0,46 ± 0,02**/#	0,57 ± 0,02	0,49 ± 0,03**
Холестерин, ммоль/л	0,82 ± 0,04	2,17 ± 0,13*	0,97 ± 0,12**/*	1,11 ± 0,12**/*	1,16 ± 0,12**/*	1,91 ± 0,13*
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	0,71 ± 0,05	0,92 ± 0,11	0,64 ± 0,03**	0,77 ± 0,05	0,69 ± 0,07	0,65 ± 0,02**
ЛПНЩ, г/л	6,79 ± 0,52	12,98 ± 0,35*	6,70 ± 0,33**	6,13 ± 0,56**	7,74 ± 0,36**	6,71 ± 0,53**
ТГ, ммоль/л	1,25 ± 0,10	2,96 ± 0,25*	1,18 ± 0,12**	1,51 ± 0,05**	1,65 ± 0,10**	1,48 ± 0,10**

Примітка. *Відмінності достовірні щодо групи інтактного контролю, $p < 0,05$, **відмінності достовірні щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$, # відмінності достовірні щодо групи воглібозу, $p < 0,05$, * відмінності достовірні щодо групи метформіну, $p < 0,05$.

МС [13]. Результати дослідження ліпідного обміну в щурів, що отримували глікверин, показали відновлення ліпідного профілю в тварин: у сироватці крові спостерігали достовірне зниження вмісту холестерину, ЛПНЩ та ТГ до рівня інтактних тварин (таблиця). Уміст ХС-ЛПВЩ також відповідав значенням інтактних тварин (таблиця).

Встановлена позитивна динаміка вищезазначених показників ліпідного обміну в групі тварин, що отримували глікверин, свідчить про виразну гіполіпідемічну, гіпохолестеринемічну дію і, опосередковано – про підвищення чутливості до інсуліну тканини печінки під впливом нового комбінованого засобу. За впливом на окремі показники ліпідного обміну глікверин не поступається препаратам порівняння, але переважає метформін за здатністю нормалізувати рівень холестерину.

Отримані результати доводять, що комбінований засіб глікверин найкраще коригує дисліпідемічні порушення при метаболічному синдромі на відміну від кверцетину, воглібозу та метформіну, під впливом яких у даному дослідженні та за результатами інших авторів статистично значуще нормалізуються лише окремі показники ліпідного обміну [14–16]. Крім того, виявлена гіполіпідемічна та гіпохолестеринемічна дія окремих складових комбінованого засобу – кверцетину та воглібозу не тільки зберігається, а й посилюється, тобто завдяки поєднанню двох засобів з різними механізмами дії відбувається синергізм фармакологічної дії глікверину.

Застосування глікверину також сприяло зниженню цитолітичних процесів у печінці, які відбуваються внаслідок запальної реакції на тлі тривалої жирової інфільтрації [17]. Відповідно до отриманих даних (таблиця), активність АЛАТ у сироватці крові тварин, які отримували глікверин, достовірно знизилася в 1,7 разу порівняно з контрольною патологією, активність АсАТ – у 1,5 разу. Подібні позитивні зміни в сироватці крові також викликали кверцетин та метформін. У той самий час воглібоз не чинив суттєвого впливу на активність цитолітичних ферментів і

достовірно поступався глікверину та кверцетину за здатністю знижувати цитоліз гепатоцитів. Зменшення запальної реакції в печінці під дією глікверину, імовірно, більшою мірою зумовлено наявністю в складі комбінованого засобу кверцетину, який, на відміну від воглібозу, має потужні антиоксидантні властивості [18].

Таким чином, на моделі МС, викликаного ВЦД у щурів глікверин виявив здатність підвищувати толерантність до вуглеводів, гіполіпідемічну та гіпохолестеринемічну дію, за виразністю якої перевершував власні складові компоненти та метформін.

Ефективність глікверину підтверджувалася гістологічними та гістохімічними дослідженнями тканини печінки. Дослідження мікропрепаратів тканини печінки щурів з групи ІК показало, що гістоструктура органу відповідала фізіологічній нормі. Часточковий малюнок тканини – не виразний. Печінкові часточки склалися з тяжів гепатоцитів, які мали доволі чітку радіальну спрямованість. Зони триад – вузькі.

Стан епітелію кровоносних судин у триадах та інших судинах – у межах норми. Внутрішньочасточкові синусоїдальні гемокапіляри – помірно розширені, вони містили помірну кількість лімфоїдних клітин. Клітини Купфера (зоряні ретикулоендотеліоцити) – звичайні. Гепатоцити мали характерну форму та розмір, цитоплазма була рівномірно профарбованою, оптично щільною, не містила включень, які були б видні при світловій мікроскопії. Ядра гепатоцитів – нормохромні, центрально розташовані, містили один, іноді два ядра. Пул двоядерних клітин – достатній (рис. 1, а). ШІК-реакція показала, що цитоплазма гепатоцитів рівномірно та щільно заповнена дрібними гранулами глікогену, фарбування суданом не виявило накопичення жиру в клітинах (рис. 1, б, в).

У щурів, яких утримували на ВЦД, цитоплазма багатьох гепатоцитів ставала оптично пустою: або не фарбувалася, або дуже слабо фарбувалася еозином. Локалізація таких гепатоцитів та виразність ознак у різних щурів

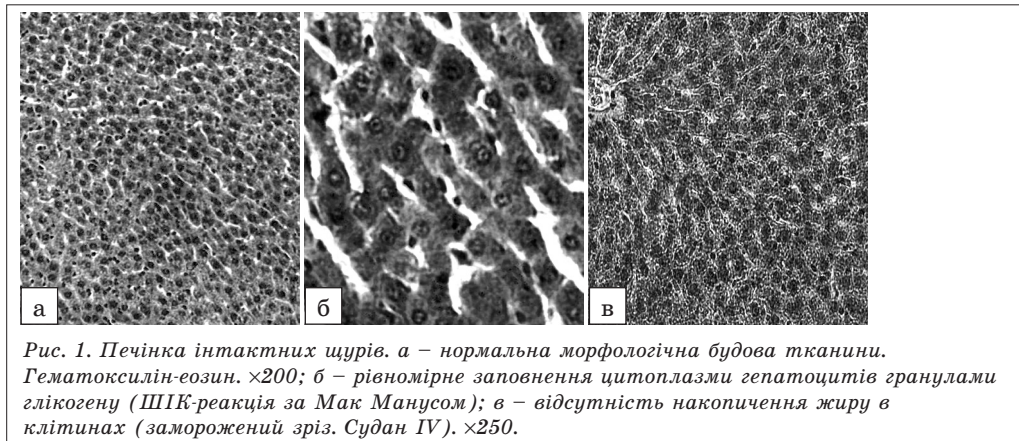


Рис. 1. Печінка інтактних щурів. а – нормальна морфологічна будова тканини. Гематоксилін-еозин. $\times 200$; б – рівномірне заповнення цитоплазми гепатоцитів гранулами глікогену (ШІК-реакція за Мак Манусом); в – відсутність накопичення жиру в клітинах (заморожений зріз, Судан IV). $\times 250$.

варіювала. У одних – зміни зачіпали гепатоцити переважно перипортальних зон, в інших – зміни були більш дифузні або, навпаки, вогнищеві (рис. 2 а, б). У всіх таких зонах радіальна спрямованість тяжів клітин не простежувалася, клітинні межі були нечіткі. Доволі часто в зоні тріад є виразно збільшена клітинна інфільтрація.

При постановці ШІК-реакції в печінці щурів, яких утримували на ВЦД, знайдено значне зменшення насиченості глікогеном клітин або його відсутність. У візуально неушкоджених гепатоцитах також доволі часто спостерігали зменшення насиченості цитоплазми глікогеном, полярність у його розподілі (рис. 2 в, г).

Як було вже зазначено, в основі МС лежить ІР, ключовими механізмами реалізації якої є підвищення ліполізу вісцерального жиру та вивільнення великої кількості вільних жирних кислот (ВЖК). Підвищення окиснення ВЖК у печінці призводить до активації глюконеогенезу, а інсулінорезистент-

ність гепатоцитів – до зниження поглинання глюкози. Постійна підвищена продукція глюкози печінкою, відносний дефіцит інсуліну, підвищення рівня ВЖК та ліпідів повільно призводить до змін паренхіми печінки за типом жирової інфільтрації [4]. Фарбування суданом IV виявило виразне накопичення жиру в цитоплазмі багатьох клітин печінки тварин з групи КП (рис. 2 д).

У 80% щурів, яким на тлі ВЦД вводили глікверин, морфологічна будова печінкової паренхіми відповідала фізіологічній нормі. Цитоплазма гепатоцитів добре фарбувалася еозином. ШІК-реакція показала, що гранули глікогену рівномірно заповнювали цитоплазму клітин у різних зонах часточок, насиченість забарвлення була високою. Забарвлення суданом не виявило жирових включень у клітинах (рис. 3 а, б, в). У решти 20 % щурів частина гепатоцитів містила в цитоплазмі жир, але вони не були переобтяжені ним. Навіть на таких ділянках не всі клітини були

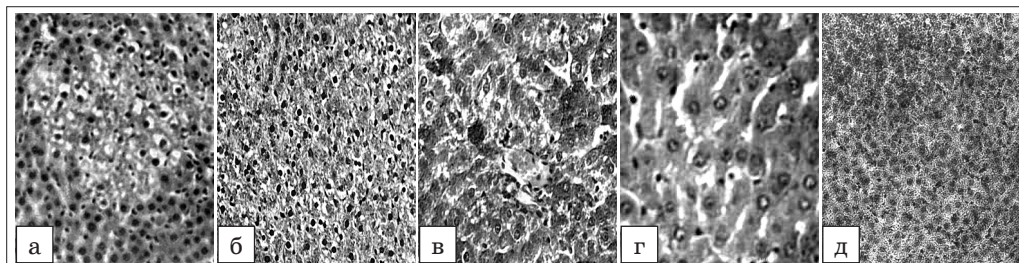


Рис. 2. Печінка щурів з метаболічним синдромом. Різна локалізація гепатоцитів з оптично пустою цитоплазмою: а – вогнищева; б – дифузна. Гематоксилін-еозин. $\times 200$. Зменшення вмісту глікогену: в – у оптично пустих гепатоцитах ($\times 200$); г – у візуально неушкоджених ($\times 250$). ШІК-реакція за Мак Манусом; д – накопичення жиру в цитоплазмі гепатоцитів. Заморожений зріз. Судан IV. $\times 200$.

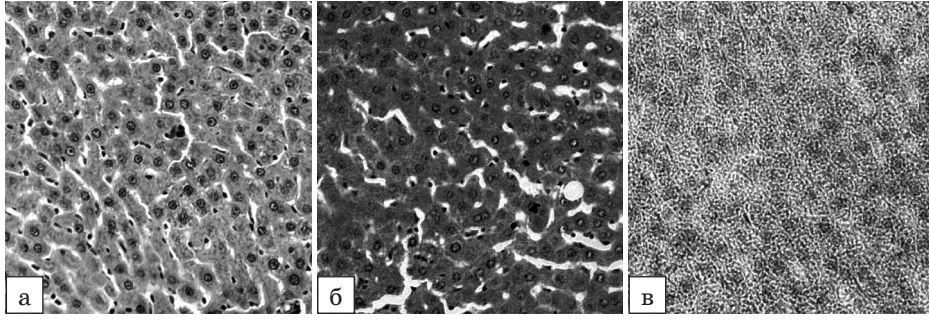


Рис. 3. Печінка щурів, яким на тлі метаболічного синдрому вводили глікверин: а – морфологічна будова не змінена. Гематоксилін-еозин. $\times 200$; б – нормальний вміст глікогену в більшості клітин (ШІК-реакція за Мак-Манусом. $\times 200$; в – жир у цитоплазмі окремих гепатоцитів (заморожений зріз. Судан IV. $\times 100$).

збіднені на глікоген. У цілому вміст глікогену в гепатоцитах – задовільний.

У більшості щурів, яким на тлі ВЦД вводили препарат порівняння метформін, було видно різні за розміром ділянки печінкової паренхіми з оптично пустою цитоплазмою клітин (деякі за виразністю на рівні контрольної патології), збіднені глікогеном та насичені жиром (рис. 4 а, б, в). Насиченість глікогеном гепатоцитів за ділянками з оптично пустими клітинами варіювала – зони з нормальним накопиченням його чергувалися з зонами зі збідненим умістом цього вуглеводу.

Таким чином, надмірне надходження вуглеводів в організм щурів призводило до виснаження запасів глікогену та накопичення жиру в клітинах печінкової паренхіми, що свідчить про стимуляцію ліпогенезу та розвиток стеатогепатозу, та в поєднанні з біохімічними даними підтверджує наявність печінкової інсулінорезистентності в тварин з ВЦД. У печінці біль-

шості щурів, яким вводили глікверин, були зменшені ознаки виснаження пулу глікогену та інтенсивності накопичення нейтральних жирів, що вказує на пригнічення процесів ліпогенезу під дією комбінованого засобу. За виразністю протекторної дії на стан печінкової паренхіми щурів глікверин перевершував препарат порівняння метформін.

Висновки

1. За умов експериментального МС, викликаного ВЦД, у щурів розвивається інтолерантність до глюкози, погіршення чутливості периферичних тканин до дії інсуліну, порушення ліпідного обміну та запальний процес у печінці. Визначені біохімічні зміни підтверджуються на гістологічному рівні та характеризуються виснаженням запасів глікогену і накопиченням жиру в гепатоцитах, що опосередковано свідчить про розвиток печінкової інсулінорезистентності та ліпогенезу.

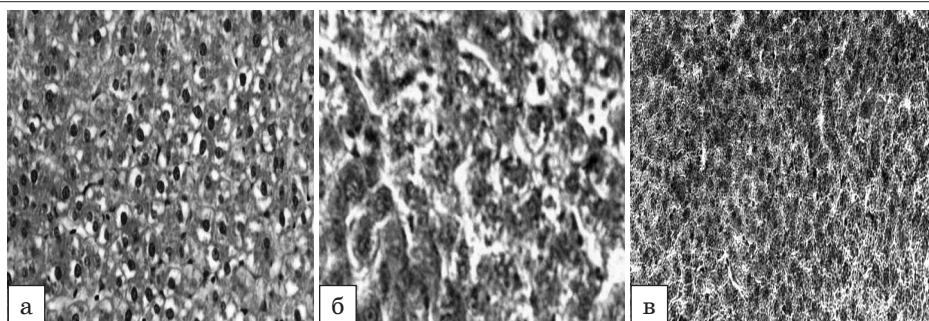


Рис. 4. Печінка щурів, які на тлі метаболічного синдрому отримували метформін: а – гепатоцити з оптично пустою цитоплазмою (Гематоксилін-еозин); б – відсутність глікогену в клітинах або зменшення та полярність його розташування (ШІК-реакція за Мак Манусом); в – жир у цитоплазмі клітин (Судан IV. $\times 200$).

2. Унаслідок підвищення толерантності до вуглеводів, зниження атерогенних та цитолітичних процесів під впливом нового комбінованого засобу глікверину відбувалася нормалізація вуглеводного та ліпідного обмінів у щурів.

3. За виразністю гіполіпідемічної та гіпохолестеринемічної дії глікверин перевершував власні складові компоненти – кверцетин і воглібоз та проти-діабетичний засіб метформін.

4. Під впливом глікверину зберігалася морфологічна будова печінкової паренхіми, глікогенутворювальна функція та процеси ліпогенезу. За виразністю протекторної дії на стан печінкової паренхіми щурів глікверин перевершує препарат порівняння метформін.

5. Отримані дані свідчать про перспективність подальшого фармакологічного дослідження нового комбінованого засобу глікверин.

1. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness / J. A. Shin, J. H. Lee, S. Y. Lim [et al.] // *Diabetes Investig.* – 2013. – № 4 (4). – P. 334–343.
2. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study / A. M. McNeill, W. D. Rosamond, C. J. Girman [et al.] // *Diabetes Care.* – 2005. – V. 28. – P. 385–390.
3. Matsuzawa Y. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, T. Nakamura // *J. Atheroscler Thromb.* – 2011. – № 18 (8). – P. 629–39.
4. Dyson J. K. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment / J. K. Dyson, Q. M. Anstee, S. McPherson // *Frontline Gastroenterol.* – 2014. – № 5 (4). – P. 277–286.
5. Ганцгорн Е. В. Полипрагмазия как актуальная проблема фармакотерапии больных сахарным диабетом типа 2 в условиях стационара / Е. В. Ганцгорн, А. Н. Алексеев // *Молодой ученый.* – 2014. – № 4. – С. 343–346.
6. Кононенко Н. Н. Гипогликемические свойства нового комбинированного средства гликверина на модели инсулинорезистентности / Н. Н. Кононенко, О. М. Харченко // *Медицинские новости, Беларусь.* – 2013. – № 11. – С. 74–77.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg : Council of Europe, 1986. – 53 p.
8. Камышников В. С. Справочник по клиническо-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. – Минск : Беларусь. – Т. 1. – 2002. – 495 с.; Т. 2. – 2003. – 463 с.
9. Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники. – М. : Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. – 424 с.
10. Загайко А. Л. Метаболічний синдром: механізми розвитку та перспективи антиоксидантної терапії / А. Л. Загайко, Л. М. Вороніна, К. В. Стрельченко. – Х. : Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2007. – 216 с.
11. DeFronzo R. A. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus / R. A. DeFronzo // *Diabetes.* – 2009. – V. 58, № 4. – P. 773–795.
12. Hanley Anthony J. G. Hanley alanine aminotransferase and directly measured insulin sensitivity in a the insulin resistance atherosclerosis study / Anthony J. G. Hanley, Lynne E. Wagenknecht, Andreas Festa // *Diabetes Care.* – 2007. – V. 30. – P. 1819–1827.
13. Boudewijn K. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets / K. Boudewijn, Jan Willem F. E., Manuel Castro Cabezas // *Nutrients.* – 2013. – № 5 (4). – P. 1218–1240.
14. Органопротекторные возможности комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с метаболическим синдромом / В. А. Моисеенко, Т. Г. Осташевская, С. Г. Шевчук [и др.] // *Український медичний часопис.* – 2014. – № 2 (100). – С. 117–118.
15. Effect of alpha-glucosidase inhibitors on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials / D. F. Geng, D. M. Jin, W. Wu [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2011. – V. 218 (1). – P. 214–219.
16. Карпов Ю. А. Метформин как средство патогенетической терапии больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа / Ю. А. Карпов, А. Т. Шубина // *Практикующему эндокринологу.* – 2012. – № 1 (41). – С. 35–38.
17. Буторова Л. И. Возможности использования Легалона® при неалкогольной жировой болезни печени / Л. И. Буторова, Т. А. Цибизова, А. В. Калинин // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2010. – № 05. – С. 85–91.
18. Protective effect of quercetin on hyperglycemia, oxidative stress and DNA damage in alloxan induced type 2 diabetic mice / M. M. Alam, D. Meerza, I. Naseem // *Life Sci.* – 2014. – № 109 (1). – P. 8–14.

О. М. Чікіткіна, Н. М. Кононенко, Ю. Б. Лар'яновська
Вплив глікверину на ліпідний обмін та стан печінки щурів
на тлі метаболічного синдрому

Актуальною проблемою сучасної медицини є метаболічний синдром (МС), компоненти якого – це фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Корекція проявів МС, зазвичай, супроводжується поліпрагмазією та низкою побічних ефектів, що свідчить про актуальність створення безпечних лікарських комбінацій, які поєднують різні види фармакологічної дії. В НФаУ розроблено новий комбінований протидіабетичний засіб глікверин, складовими компонентами якого є антиоксидант кверцетин та інгібітор α -глюкозидаз воглібоз.

Мета дослідження – вивчення впливу глікверину на ліпідний обмін та стан печінки на тлі метаболічного синдрому, викликаного високоцукровою дієтою

Встановлено, що глікверин при профілактично-лікувальному введенні поліпшував толерантність до вуглеводів й достовірно переважав відомі протидіабетичні засоби воглібоз та метформін. За здатністю відновлювати глікогенутворювальну функцію печінки глікверин діяв на рівні метформіну, переважав препарати порівняння кверцетин та воглібоз. Результати дослідження ліпідного обміну в сироватці крові показали, що глікверин найкраще коригує дисліпідемічні порушення при метаболічному синдромі на відміну від кверцетину, воглібозу та метформіну, під впливом яких статистично значуще нормалізувалися лише окремі показники ліпідного профілю. Завдяки наявності в складі досліджуваного комбінованого засобу антиоксиданту кверцетину достовірно знижувалася активність запалення в печінці. Виразна ефективність глікверину підтверджувалася гістологічними та гістохімічними дослідженнями тканини печінки: зберігалася морфологічна будова печінкової паренхіми, зменшувалися ознаки виснаження пулу глікогену та пригнічувалися процеси ліпогенезу. За виразністю протекторної дії на стан печінкової паренхіми щурів глікверин перевершував препарат порівняння метформін.

Таким чином, виявлені фармакологічні властивості глікверину за умов метаболічного синдрому свідчать про його переваги, які реалізуються за рахунок синергізму фармакологічної дії його складових компонентів – кверцетину та воглібозу.

Отримані результати обґрунтовують перспективність подальшого фармакологічного дослідження нового комбінованого засобу глікверин як потенційного засобу для корекції проявів порушень при МС.

Ключові слова: метаболічний синдром, глікверин, кверцетин, воглібоз, метформін, антигіперглікемічна та антиатерогенна дія

О. М. Чикиткина, Н. Н. Кононенко, Ю. Б. Ларьяновская
Влияние гликверина на липидный обмен и состояние печени крыс на фоне
метаболического синдрома

Актуальной проблемой современной медицины является метаболический синдром (МС), компоненты которого – это факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Коррекция проявлений МС, как правило, сопровождается полипрагмазией и рядом побочных эффектов, что свидетельствует об актуальности создания безопасных лекарственных комбинаций, сочетающих различные виды фармакологического действия. В НФаУ разработано новое комбинированное противодиабетическое средство гликверин. Составными компонентами гликверина являются антиоксидант кверцетин и ингибитор α -глюкозидаз воглібоз.

Цель исследования – изучение влияния гликверина на липидный обмен и состояние печени на фоне метаболического синдрома, вызванного высокосахарозной диетой.

Установлено, что гликверин при профилактическо-лечебном введении улучшал толерантность к углеводам и достоверно превышал известные противодиабетические средства воглібоз и метформин. По способности восстанавливать глікогенобразующую функцию печени гликверин действовал на уровне метформина и превышал препараты сравнения кверцетин и воглібоз. Результаты исследования липидного обмена в сыворотке крови показали, что гликверин лучше всего корректирует дислипидемические нарушения при метаболическом синдроме в отличие от кверцетина, воглібоза и метформина, под влиянием которых статистически значимо нормализовались только некоторые показатели липидного профиля. Благодаря наличию в составе исследуемого комбинированного средства антиоксиданта кверцетина, достоверно снижалась активность воспаления в печени. Выраженная эффективность гликверина подтверждалась гистологическими и гистохимическими исследованиями ткани печени: сохранялось морфологическое строение печеночной паренхимы, уменьшались признаки истощения пула глікогена и угнетались процессы ліпогенеза. По выраженности протекторного действия на состояние печеночной паренхимы крыс гликверин превосходил препарат сравнения метформин.

Таким образом, установленные фармакологические свойства гликверина в условиях метаболического синдрома свидетельствуют о его преимуществах, которые реализуются за счет синергизма фармакологического действия его составных компонентов – кверцетина и воглібоза.

Полученные результаты обосновывают перспективность дальнейшего фармакологического исследования нового комбинированного средства гликверина в качестве потенциального препарата для коррекции проявлений нарушений при МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, гликверин, кверцетин, воглібоз, метформин, антигиперглікемическое и антиатерогенное действие

O. M. Chikitkina, N. N. Kononenko, Y. B. Laryanovskaya
The influence of glikverin on lipid metabolism and the condition of rat liver under metabolic syndrome

Actual problem of modern medicine is the metabolic syndrome whose components are separate risk factors for cardiovascular diseases. Correction of metabolic syndrome manifestation, usually accompanied by polypragmasy and a number of side effects, which indicate the relevance of creating a safe drug combinations that would combine different types of pharmacological action. A new combined antidiabetic agent glikverin was developed in National University of Pharmacy. Components of glikverin are the antioxidant quercetin and α -glucosidase inhibitor voglibose.

The purpose of this study was to investigate the influence of glikverina on lipid metabolism and condition of the rat liver under metabolic syndrome induced by high sucrose diet that was provided by substitution of drinking water to 30% sucrose solution.

It was found that while preventive and treatment administration of glikverin it improved tolerance to carbohydrates and significantly exceeded known antidiabetic agents voglibose and metformin. By the ability to restore glikogen generating liver function glikverin acted at the level of metformin and also exceeded than the reference drugs quercetin and voglibose. Results of the study of lipid metabolism in blood serum showed that glikverin best adjusts dyslipidemic disorders in metabolic syndrome as opposed to quercetin, voglibose and metformin, under whose influence, in this study and from results of other authors, statistically significant normalized only some indices of lipid profile. Due to the presence in a test compound antioxidant quercetin it possesses ability to reduce inflammation in the liver. Severe efficiency of glikverin was confirmed by histological and histochemical study of liver tissue: morphological structure of hepatic parenchyma was preserved, the signs of depletion of glycogen pool reduced and processes of lipogenesis was oppressed. Glikverin superior reference drug metformin by intensity of protective effect on the state of the liver parenchyma in rats.

Thus, the pharmacological properties glikverina established under metabolic syndrome demonstrate its benefits which are being realized through the synergistic pharmacological actions of its components - quercetin and voglibose.

The results obtained confirm the prospect of further pharmacological studies of new combined agent glikverin as a potential tool for correction of manifestations of metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, glikverin, quercetin, voglibose, metformin antihyperglycemic and anti-atherogenic effect

Надійшла: 26.11.2014 р.

Контактна особа: Чікіткіна Ольга Михайлівна, аспірант, кафедра патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет, буд. 12, вул. Мельникова, м. Харків, 61002.
Тел.: + 38 057 706 30 66. Електронна пошта: chikitkina.valentina@mail.ru.