

УДК 582.711.714:615.451.1:547.587:615.272

<https://doi.org/10.24959/cphj.20.1514>**О. В. Товчига, О. М. Маркін, С. Ю. Штриголь, О. В. Криворучко**

Національний фармацевтичний університет, Україна

ДОСЛІДЖЕННЯ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ ЕКСТРАКТІВ ЛИСТЯ ГОРОБИНИ ЗВИЧАЙНОЇ ТА ЇХ ВПЛИВУ НА ОБМІН ГЛЮКОЗИ І ВИДІЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК У ЩУРІВ

Інтерес до рослинних засобів, здатних нормалізувати процеси обміну вуглеводів та ліпідів і протидіяти «хворобам цивілізації», невпинно зростає. Важливими біологічно активними речовинами таких фітопрепаратів є фенольні сполуки. У цьому аспекті має значні перспективи сировина широко розповсюдженої в Україні горобини звичайної (*Sorbus aucuparia* L.), плоди якої в народній медицині використовуються при цукровому діабеті.

Мета дослідження. Одержання з листя горобини звичайної спиртового і етилацетатно-спиртового екстрактів, дослідження їх фенольного складу методом ВЕРХ, визначення впливу екстрактів на обмін глюкози в інтактних щурів, а також оцінка впливу найефективнішого екстракту на показники обміну ліпідів, сечової кислоти та видільну функцію нирок.

Матеріали та методи. З листя горобини звичайної одержано горобини звичайної листя екстракт густий спиртовий (ГЗЛЕГС, екстрагент – 50 % етанол) та горобини звичайної листя екстракт густий етилацетатно-спиртовий (ГЗЛЕГЕС, екстрагент – суміш етилацетат-96 % етанол (8:2) після попередньої екстракції сировини хлороформом). Методом ВЕРХ на хроматографі Shimadzu LC20 Prominence досліджено фенольний склад екстрактів. Визначено вплив екстрактів (100, 250, 500 мг/кг внутрішньошлунково одноразово) на глікемію в інтактних нормоглікемічних щурів у порівнянні з настоєм пагонів чорниці у дозі 10 мл/кг (1:10). Надалі досліджено вплив екстракту, який виявив здатність до зменшення глікемії (ГЗЛЕГС у дозі 500 мг/кг впродовж 6 днів), на вміст глюкози, сечової кислоти, сечовини, креатиніну, тригліцеридів і загального холестеролу у крові та на видільну функцію нирок в умовах водного діурезу.

Результати. Методом ВЕРХ в екстрактах ідентифіковано хлорогенову кислоту, кверцитрин (переважає в ГЗЛЕГЕС; 11,61 мг/г) і рутин (переважає в ГЗЛЕГС; 3,57 мг/г), та в незначній кількості галову, неохлорогенову і кофейну кислоти, катехін і гіперозид. ГЗЛЕГС за одноразового введення в дозах 250 та 500 мг/кг виявляє у нормоглікемічних щурів достовірну гіпоглікемічну дію, за виразністю якої перевищує настій пагонів чорниці (10 мл/кг). Ця дія наявна також після шестиденного введення у дозі 500 мг/кг, яка характеризується високим рівнем безпечності, оскільки не спричиняє змін зазначених показників ліпідного, азотистого, пуринового обміну, а також зсувів показників видільної функції нирок.

Висновки. Отримані дані свідчать про доцільність подальшого дослідження екстрактів листя горобини звичайної з метою розробки нових лікарських препаратів і дієтичних добавок.

Ключові слова: горобина звичайна (*Sorbus aucuparia* L.); екстракт; фенольні сполуки; ВЕРХ; гіпоглікемічна дія

О. V. Tovchiga, O. M. Markin, S. Yu. Shtrygol', O. V. Kryvoruchko

National University of Pharmacy, Ukraine

The study of the chemical composition of extracts from *Sorbus aucuparia* L. leaves and their influence on glucose metabolism and the excretory renal function in rats

The interest in herbal products capable of normalizing carbohydrate and lipid metabolism thus counteracting the “diseases of civilization” grows steadily. Biological activity of these preparations is often mediated by phenolic compounds. In this aspect, the raw material of European mountain ash (*Sorbus aucuparia* L.) has significant prospects, and its fruit are used in traditional medicine in diabetes.

Aim. To obtain alcohol and ethyl acetate-alcohol extracts from European mountain ash leaves, study their phenolic composition by the HPLC method, determine the effect of the extracts on glucose metabolism in intact rats, as well as evaluate the effect of the most effective extract on lipid metabolism, uric acid metabolism, and the excretory renal function.

Materials and methods. The alcohol soft extract (ASE, extractant – 50 % ethanol) and the ethyl acetate-alcohol soft extract (EAASE, extractant – a mixture of ethyl acetate and 96 % ethanol (8:2) after preliminary extraction of the raw material with chloroform) were obtained from leaves of European mountain ash. Using HPLC (Shimadzu LC20 Prominence chromatograph) the phenolic composition of the extracts was studied. The effect of the extracts (100, 250, 500 mg/kg intragastrically after single administration) on glycemia was determined in intact normoglycemic rats compared to the infusion of bilberry shoots (*Vaccinium myrtillus* L.) at a dose of 10 ml/kg (1:10). The effect of the extract, which showed the ability to reduce glycemia (ASE at a dose of 500 mg/kg for 6 days), on the content of glucose, uric acid, urea, creatinine, triglycerides and total cholesterol in the blood and on the excretory renal function under the conditions of water diuresis was also studied.

Results. Chlorogenic acid, quercitrin (predominant in EAASE; 11.61 mg/g) and rutin (predominant in ASE; 3.57 mg/g), and in small amounts gallic, neochlorogenic and caffeic acids, catechin and hyperoside were identified in the extracts by HPLC. ASE after single administration at a dose of 250 and 500 mg/kg exerted a statistically significant hypoglycemic effect in normoglycemic rats, exceeding the effect of the infusion of bilberry shoots (10 ml/kg). The effect was also present after administration for 6 days at a dose of 500 mg/kg, which was characterized by the high level of safety, since it

caused neither changes in the given indicators of lipid, nitrogen, purine metabolism, nor the shifts of indicators of the excretory renal function.

Conclusions. The data obtained substantiate the expediency of further studies of the extracts from European mountain ash leaves for the development of new drugs or dietary supplements.

Key words: European mountain ash (*Sorbus aucuparia* L.); extract; phenolic compounds; HPLC; hypoglycemic action

О. В. Товчи́га, А. Н. Маркин, С. Ю. Штрыголь, Е. В. Криворучко

Національний фармацевтичний університет, Україна

Исследование химического состава экстрактов листьев рябины обыкновенной и их влияния на обмен глюкозы и выделительную функцию почек у крыс

Интерес к растительным средствам, способным к нормализации процессов обмена углеводов и липидов и противодействию «болезням цивилизации», неуклонно растет. Важными биологически активными веществами таких фитопрепаратов являются фенольные соединения. В этом аспекте значительные перспективы имеет сырьё широко распространенной в Украине рябины обыкновенной (*Sorbus aucuparia* L.), плоды которой в народной медицине используются при сахарном диабете.

Цель исследования – получение из листьев рябины обыкновенной спиртового и этилацетатно-спиртового экстрактов, исследование их фенольного состава методом ВЭЖХ, определение влияния экстрактов на обмен глюкозы у интактных нормогликемических крыс, а также оценка влияния наиболее эффективного экстракта на показатели обмена липидов, мочевой кислоты и выделительную функцию почек.

Материалы и методы. Из листьев рябины обыкновенной получены рябины обыкновенной листьев экстракт густой спиртовой (РОЛЭГС, экстрагент – 50 % этанол) и рябины обыкновенной листьев экстракт густой этилацетатно-спиртовой (РОЛЭГЕС, экстрагент – смесь этилацетат-96 % этанол (8:2) после предварительной экстракции сырья хлороформом). Методом ВЭЖХ на хроматографе Shimadzu LC20 Prominence исследован фенольный состав экстрактов. Определено влияние экстрактов (100, 250, 500 мг/кг) внутривенно однократно на гликемию у интактных нормогликемических крыс в сравнении с настоем побегов черники в дозе 10 мл/кг (1:10). Также исследовано влияние экстракта, способного снижать гликемию (РОЛЭГС в дозе 500 мг/кг в течение 6 дней), на содержание глюкозы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, триглицеридов и общего холестерина в крови и на выделительную функцию почек в условиях водного диуреза.

Результаты. Методом ВЭЖХ в экстрактах идентифицированы хлорогеновая кислота, кверцитрин (преобладает в РОЛЭГЕС; 11,61 мг/г) и рутин (преобладает в РОЛЭГС; 3,57 мг/г), и в незначительном количестве галловая, неохлорогеновая и кофейная кислоты, катехин и гиперозид. РОЛЭГС при однократном введении в дозах 250 и 500 мг/кг оказывает у нормогликемических крыс достоверное гипогликемическое действие, по выраженности которого превышает настой побегов черники (10 мл/кг). Действие выявляется также после шестикратного введения в дозе 500 мг/кг, которая характеризуется высоким уровнем безопасности, не вызывая изменений указанных показателей липидного, азотистого, пуринового обмена, а также сдвигов показателей выделительной функции почек.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшего исследования экстрактов листьев рябины обыкновенной с целью разработки новых лекарственных препаратов и диетических добавок.

Ключевые слова: рябина обыкновенная (*Sorbus aucuparia* L.); экстракт; фенольные соединения; ВЭЖХ; гипогликемическое действие

Невпинно зростає інтерес до рослинних засобів із сприятливими метаболічними ефектами. Особливе значення мають фітопрепарати для нормалізації обміну глюкози та ліпідів, оскільки цукровий діабет (ЦД) 2 типу та метаболічний синдром (МС) на теперішній час розглядаються як «метаболічна пандемія» – наслідок докорінних змін способу життя [1]. Багатокомпонентність складу рослинних засобів є передумовою їх полімодальної захисної дії, у тому числі при порушеннях вуглеводного обміну [2, 3]. У цьому аспекті активно досліджуються флавоноїди та гідроксикоричні кислоти. Для них встановлені механізми дії, які спрямовані на патогенетично важливі мішені та відповідають сучасним підходам до терапії ЦД і МС [4, 5].

Значні перспективи має сировина горобини звичайної (*Sorbus aucuparia* L.) з родини розові (Rosaceae), широко розповсюджена в Україні як декоративна і лікарська рослина. Плоди і листя горобини звичайної містять фенольні сполуки,

органічні кислоти, вітаміни, вуглеводи, терпеноїди, які обумовлюють різноманітний спектр їх дії. Є дані щодо використання плодів горобини в народній медицині при цукровому діабеті [6]. Виходячи з даних етномедицини народів Північної Америки, серед ряду рослин досліджено *Sorbus decora* C. K. Schneid., підтверджено протидіабетичну активність спиртового екстракту кори цієї рослини, здатного посилювати транспорт глюкози до міоцитів *in vitro* та чинити протидіабетичну дію *in vivo* на моделях із різним патогенезом [7]. Поліфеноли плодів *Sorbus aucuparia* L. протидіють розвитку інсулінорезистентності, гіперглікемії, дисліпідемії, прооксидантним змінам та змінам гістоструктури печінки у мишей Kunming із стрептозотозин-індукованим діабетом на тлі високожирової дієти [8].

Механізми протидіабетичної дії субстанцій з плодів рослин роду *Sorbus* L., у т. ч. *Sorbus aucuparia* L., досліджено *in vitro*. Для зазначеного виду верифіковано значне інгібування α -глюкозидази

та помірно пригнічення α -амілази, що асоційовано з загальним вмістом фенольних сполук та вмістом флавоноїдів [9]. У роботі [10] екстракт плодів *Sorbus aucuparia* L. із високим вмістом поліфенолів виявляв високу інгібувальну активність щодо α -амілази (що значною мірою зумовлено проантоціанідинами) за синергічного характеру взаємодії з акарбозою. Екстракти плодів *Sorbus domestica* L. виразно пригнічують альдозоредуктазу як патогенетично важливу мішень у протидії ускладненням ЦД, що також асоційовано з фенольними сполуками – флавоноїдами та похідними гідроксикоричних кислот [11].

Із урахуванням протидіабетичної активності фенольних сполук, що розглянуто вище, є підстави очікувати сприятливий вплив екстрактів листя *Sorbus aucuparia* L. на обмін вуглеводів (таких даних наразі немає). Водночас відомі їх властивості, що можуть сприятливо доповнювати такий вплив, наприклад, антиоксидантний ефект, який виявлено в екстрактах листя різних видів роду *Sorbus* L. Його виразність в окремих тестах *in vitro* корелювала зі вмістом флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, проціанідинів [12]. Для екстрактів листя *Sorbus aucuparia* L. за визначенням виразності антиоксидантної дії встановлено оптимальні терміни збору сировини, підтверджено доцільність її збору в літні місяці, що є доступним [13].

Крім того, діуретична дія *Sorbus aucuparia* L. відома з джерел народної медицини [6] та з окремих досліджень [14], проте ґрунтовно ренальні ефекти горобини не вивчалися, а для її БАР, особливо фенольних сполук, ці ефекти є очікуваними і можуть бути різноспрямованими.

Мета даного дослідження – одержання з листя горобини звичайної спиртового і етилацетатно-спиртового екстрактів, дослідження їх фенольного складу методом ВЕРХ, визначення впливу екстрактів на обмін глюкози в інтактних щурів, а також оцінка впливу найефективнішого екстракту на показники обміну ліпідів, сечової кислоти та видільну функцію нирок.

Матеріали та методи

Для дослідження використовували листя горобини звичайної, які заготовляли у червні 2018 г. в ботанічному саду НФаУ.

Горобини звичайної листя екстракт густий спиртовий (ГЗЛЕГС) отримували екстракцією листя горобини звичайної 50 % етанолом згідно з методикою ДФУ методом мацерації [15]. Для одержання горобини звичайної листя екстракту густого етилацетатно-спиртового (ГЗЛЕГЕС) сировину спочатку екстрагували хлороформом на апараті Сокслета, а потім – сумішшю етилацетат-96 % етанол (8:2); етилацетатно-спиртову витяжку упарювали до отримання густого екстракту.

Дослідження фенольного складу екстрактів проведено методом ВЕРХ на хроматографі рідинному Shimadzu LC20 Prominence в модульній системі, оснащений чотириканальним насосом LC20AD, термостатом колонок СТО20А, автоматичним пробовідбірником SIL20А, діодно-матричним детектором SPDМ20А і ChemStation LC20 в умовах, описаних в [16]. Ідентифікацію БАР проводили за часом утримання та за відповідністю УФ-спектрів речовинам-стандартам.

Фармакологічне дослідження екстрактів здійснювали на рандомбредних щурах-самицях масою 150–180 г із дотриманням правил Директиви Ради ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. Щурів утримували в стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ згідно з СОП ЦНДЛ.

Згідно з чинними методичними рекомендаціями [17] при дослідженні потенційних гіпоглікемічних засобів визначають їх вплив на вміст глюкози в інтактних тварин натще та в умовах навантаження глюкозою, результати порівнюють із даними синхронного контролю, який одержує розчинник, мінімальна чисельність тварин у групі становить 4. Виходячи з цих вимог, на першому етапі визначали вплив екстрактів на глікемію в нормоглікемічних щурів. Тваринам, попередньо позбавленим корму впродовж 6–8 год, внутрішньошлунково (в/ш) одноразово вводили ГЗЛЕГС та ГЗЛЕГЕС (суспендовані в дистильованій воді) у дозах 100, 250, 500 мг/кг.

При обранні доз враховували дані, отримані в результаті дослідження фенольного складу екстрактів. Так, надходження кверцитрину в складі найвищої використаної дози ГЗЛЕГЕС складає 5,8 мг/кг. Дози флавоноїдів, що є ефективними в експерименті, переважно вищі за значену, проте для окремих флавоноїдів відомий сприятливий вплив на обмін глюкози в діапазоні доз 4–10 мг/кг [4], і за таких умов можна очікувати виявлення активності, особливо зважаючи на те, що досліджувані екстракти є комплексами, у яких можна очікувати синергізм компонентів.

Як референс-препарат використано офіційний засіб – настій пагонів чорниці *Vaccinium myrtillus* L. (ПрАТ «Ліктрави», Україна, 75 г) в дозі 10 мл/кг при співвідношенні «сировина – екстрагент» 1:10, яка використовується в дослідках на щурах [18].

Об'єм рідини, що вводився щурам, в усіх групах становив 0,5 мл на 100 г маси тіла (настій пагонів чорниці випарювали за температури, що не перевищувала 95 °С, до об'єму, який відповідав використаному об'єму суспендованих екстрактів листя горобини звичайної). Тваринам групи інтактного контролю в/ш вводили еквівалентну кількість води.

Таблиця 1

Фенольні сполуки екстрактів з листя горобини звичайної

Сполука	Час утримання, хв	Вміст, мг/г		λ_{\max} , нм
		ГЗЛЕГС	ГЗЛЕГЕС	
Хлорогенова кислота	20,4	0,06	0,21	216, 235, плече 290, 325
Рутин	31,0	3,57	0,37	256, плече 265, 353
Кверцитрин	35,9	0,54	11,61	255, плече 265, 348

Примітка. ГЗЛЕГС – горобини звичайної листя екстракт густий спиртовий; ГЗЛЕГЕС – горобини звичайної листя екстракт густий етилацетатно-спиртовий.

Вміст глюкози у пробах капілярної крові з судин кінчика хвоста визначали за допомогою глюкометра One Touch Ultra Easy (LifeScan, США) до введення препаратів та через 60 хв після того. З метою визначення впливу екстрактів на утилізацію глюкози вимірювали також глікемію через 60 хв після введення розчину глюкози (в дозі 3 г/кг у вигляді 30 % розчину) [19]. Зміни базальної глікемії на тлі досліджуваних засобів оцінювали у порівнянні з вихідним показником, а зміни глікемії після введення навантаження глюкозою – відносно показника синхронного інтактного контролю (виражали у %).

На другому етапі досліджень оцінювали метаболічні ефекти екстракту, який виявив здатність до зменшення глікемії, у вищій дозі. Це важливо як із огляду на можливість виявлення побічних ефектів, так і для отримання додаткових даних щодо фармакодинаміки екстракту, оскільки його вплив на ліпідний обмін та обмін сечової кислоти (СК), а також вміст метаболітів азотистого обміну в крові та їх ниркову екскрецію не вивчався. Щурів було рандомізовано на 2 групи, тварини яких одержували екстракт у дозі 500 мг/кг (n=5) та воду в еквівалентному об'ємі (інтактний контроль, n=5), які вводили в/ш один раз на добу впродовж 5 днів. Після введення шостої дози у щурів, попередньо позбавлених корму впродовж 12 год, визначали видільну функцію нирок в умовах водного діурезу (водне навантаження 3 % маси тіла, попередньо тварин адаптували до умов експерименту). Надалі відбирали проби крові в умовах барбітурового наркозу, отримували плазму крові (антикоагулянт – гепарин *in vitro*), у якій вимірювали вміст глюкози глюкозооксидазним методом, СК – уриказним методом, тригліцеридів (ТГ) та загального холестеролу (ХС) – ферментативними методами, ХС ЛПВЩ – після висадження ЛПНЩ та ЛПДНЩ 0,5 М розчином магнію хлориду в 4 % розчині фосфорно-вольфрамової кислоти [20]. Використовували стандартні набори НВП «Філісіт-Діагностика» і ТОВ «СпайнЛаб».

Розраховували коефіцієнт атерогенності за формулою:

$$K = (XC_{\text{загальний}} - XC_{\text{ЛПВЩ}}) / XC_{\text{ЛПВЩ}}$$

У пробах сечі та плазми крові визначали вміст сечовини за реакцією з діацетилмонооксимом, креатиніну – за реакцією з пікриновою кислотою, у пробах сечі вимірювали вміст СК за реакцією з фосфорновольфрамовим реактивом [20]. За загальноновживаними формулами розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), відносну реабсорбцію води (R_{H_2O}).

При порівнянні біохімічних показників, отриманих на другому етапі досліджень, обраховані медіани, 25 та 75 процентилі, рекомендовані для медико-біологічних досліджень, а також середні арифметичні та їхні стандартні помилки ($M \pm m$). Внутрішньогрупові відмінності за повторних вимірів глікемії аналізували за парним критерієм Т Вілкоксона, центральні тенденції незалежних вибірок порівнювали за критерієм U Манна-Уїтні [21].

Результати та їх обговорення

З горобини звичайної листя одержано густий спиртовий та етилацетатно-спиртовий екстракти. Методом ВЕРХ в екстрактах ідентифіковано хлорогенову кислоту та флавоноїди кверцитрин і рутин (дані наведені в табл. 1). В ГЗЛЕГС переважає рутин (3,57 мг/г), в ГЗЛЕГЕС – кверцитрин (11,61 мг/г). Також в обох екстрактах в незначній кількості містяться галова, неохлорогенова і кофейна кислоти, катехін і гіперозид.

Дані, отримані при визначенні вихідного стану обміну глюкози, свідчать про відсутність стресування тварин та адекватність використаного харчового режиму: базальна глікемія за значенням Q_{50} (Q_{25} ; Q_{75}) становила 5,4 (4,9; 5,7) ммоль/л без суттєвих міжгрупових відмінностей.

Встановлено, що ГЗЛЕГЕС в усіх використаних дозах не впливав як на базальну глікемію, так і на цей показник після введення розчину глюкози (табл. 2). Препарат порівняння за цих умов також не виявляв ефективності, що може

Таблиця 2

Вплив екстрактів листя горобини звичайної та настою пагонів чорниці за одноразового введення на глікемію у щурів в умовах тесту толерантності до глюкози, % відносно показника контролю; n=4–6

Група	Глікемія через 60 хв після введення натще досліджуваних засобів, % відносно вихідного стану	Глікемія через 120 хв після введення розчину глюкози, % відносно показника синхронного інтактного контролю
Інтактний контроль	92,3	100
ГЗЛЕГС, 500 мг/кг	96,6	84,6*
ГЗЛЕГС, 250 мг/кг	102	87,3*
ГЗЛЕГС, 100 мг/кг	100	119
ГЗЛЕГЕС, 500 мг/кг	94,1	94,5
ГЗЛЕГЕС, 250 мг/кг	102	107
ГЗЛЕГЕС, 100 мг/кг	97,7	113
Настій пагонів чорниці, 10 мл/кг	88,9	94,1

Примітка. * – статистично значущі відмінності з показниками інтактного контролю ($p < 0,05$), аналіз здійснено за критерієм Манна-Уїтні; ГЗЛЕГС – горобини звичайної листя екстракт густий спиртовий; ГЗЛЕГЕС – горобини звичайної листя екстракт густий етилацетатно-спиртовий.

бути пов'язано з одноразовим введенням. На противагу цим засобам ГЗЛЕГС чинив гіпоглікемічну дію в дозах 250 та 500 мг/кг на тлі введення розчину глюкози та не змінював глікемію через 60 хв після введення екстракту. Регулювальний характер впливу останнього – виявлення впливу лише в умовах підвищеного рівня глюкози є позитивною ознакою і вказує на невисокий ризик розвитку гіпоглікемії. Такий вплив, вочевидь, пов'язаний із екстрапанкреатичним механізмом дії ГЗЛЕГС та непрямо вказує на відсутність стимуляції β -клітин в острівцях Лангерганса.

Як видно з даних табл. 3, високодостовірною гіпоглікемічною активністю ГЗЛЕГС була наявна і в умовах барбітурового наркозу. Відомо, що його перебіг супроводжується підвищенням глікемії, яка асоційована з гідролізом глікогену печінки із надходженням глюкози до крові на тлі пригнічення аеробних процесів [22] за відсутності зсувів із боку інсулінового каскаду [23], а також із піковим підвищенням рівня глюкокортикоїдів на тлі наркозу як стресуючого чинника; при цьому дані гормони посилюють глюконеогенез та ефекти контрінсулярних гормонів [24].

Таблиця 3

Вплив курсового введення горобини звичайної листя екстракту густого спиртового в дозі 500 мг/кг на біохімічні показники плазми крові щурів, Q_{50} , (Q_{25} ; Q_{75}), $M \pm m$; n=5

Показник	Інтактний контроль	ГЗЛЕГС, 500 мг/кг
Глікемія в наркотизованих тварин, ммоль/л	9,31 (9,27–9,31) 9,12 \pm 0,17	7,69* (7,38–7,95) 7,64 \pm 0,20
Сечовина, ммоль/л	3,70 (3,44–3,79) 3,53 \pm 0,22	3,48 (3,26–3,77) 3,39 \pm 0,20
Сечова кислота, мкмоль/л	60,5 (42,1–71,1) 58,4 \pm 9,17	60,5 (52,6–94,7) 71,1 \pm 11,0
Креатинін, мкмоль/л	51,4 (45,3–57,4) 50,2 \pm 3,52	57,4 (57,4–57,4) 56,2 \pm 4,83
Тригліцериди, ммоль/л	0,62 (0,56–0,75) 0,68 \pm 0,11	0,61 (0,56–0,66) 0,61 \pm 0,07
Загальний холестерол, ммоль/л	1,83 (1,75–1,87) 1,79 \pm 0,08	1,86 (1,84–2,35) 2,07 \pm 0,14
Холестерол ЛПВЩ, ммоль/л	0,92 (0,85–0,98) 0,90 \pm 0,05	1,06 (0,98–1,08) 1,00 \pm 0,05
Коефіцієнт атерогенності	0,93 (0,83–1,11) 1,00 \pm 0,12	1,18 (0,90–1,26) 1,08 \pm 0,11

Примітка. * – статистично значущі відмінності з показниками інтактного контролю ($p < 0,02$).

Таблиця 4

Вплив курсового введення горобини звичайної листя екстракту густого спиртового в дозі 500 мг/кг на показники видільної функції нирок у щурів в умовах водного діурезу, Q_{50} , (Q_{25} ; Q_{75}), $M \pm m$; $n=5$

Показник	Інтактний контроль	ГЗЛЕГС, 500 мг/кг
Діурез, мл/100 г за 2 год	2,16 (2,00–2,17) 2,10 ± 0,22	2,14 (1,74–2,28) 2,04 ± 0,18
Екскреція креатиніну, мкмоль/100 г за 2 год	2,73 (2,69–3,42) 2,98 ± 0,24	3,44 (2,33–3,71) 3,03 ± 0,40
ШКФ, мкл/хв на 100 г	496 (495–510) 495 ± 14,5	499 (280–538) 480 ± 100
Реабсорбція води, %	96,3 (96,2–96,4) 96,5 ± 0,35	95,8 (95,2–97,3) 95,9 ± 0,82
Екскреція сечовини, мкмоль/100 г за 2 год	149 (145–161) 160 ± 14,5	114 (86,5–129)* 113 ± 14,9
Кліренс сечовини, мкл/хв на 100 г	402 (333–428) 383 ± 32,2	274 (191–401) 289 ± 50,4
Екскреція сечової кислоти, нмоль/100 г за 2 год	504 (491–639) 532 ± 66,2	554 (479–616) 637 ± 172

Примітка. * – статистично значущі відмінності з показниками інтактного контролю ($p < 0,05$).

Цим процесам здатні протидіяти БАР горобини, а саме гідроксикоричні кислоти та флавоноїди [2–5].

Важливо, що ГЗЛЕГС навіть у вищій ефективній дозі 500 мг/кг не спричиняє негативної дії за курсового введення щурам. Як свідчать дані табл. 3, у цих тварин не виявлено зсувів азотистого обміну (за критерієм вмісту сечовини в крові), обміну пуринів (за критерієм концентрації СК у крові [20]). Після введення екстракту не відбувалося змін ліпідного обміну за критеріями вмісту тригліцеридів, загального ХС та ХС ЛПВЩ у плазмі крові, а також коефіцієнта атерогенності (була наявною сприятлива тенденція до підвищення рівня антиатерогенного холестеролу ЛПВЩ).

ГЗЛЕГС виявив нейтральність щодо видільної функції нирок: за незмінної креатинінемії (табл. 3) залишалася стабільною ШКФ, не було достовірних змін реабсорбції води, отже, не відбувалося змін об'єму сечовиділення в навантажувальному тесті (табл. 4). Помірне зменшення екскреції сечовини та тенденційне зниження її кліренсу не можна розглядати як ознаку пригнічення функції нирок, адже воно не супроводжувалося ані зростанням вмісту цього метаболіту в плазмі крові, ані змінами інших показників. Оскільки високі дози рослинних фенольних сполук спроможні не лише чинити сприятливі ренальні ефекти, але й зменшувати діурез [14], нейтральність екстракту можна вважати сприятливою.

Незмінна урикемія на тлі екстракту не супроводжувалася зсувами ниркової екскреції СК. Отже, ГЗЛЕГС не чинив ані гіпоурикемічної, ані урикозуричної дії (хоча не можна виключити

таких ефектів в умовах моделей порушень пуринового обміну, що відомо для інших фітопрепаратів [14]).

Таким чином, виявлено достовірну гіпоглікемічну дію ГЗЛЕГС (новизну було підтверджено [25]), яка за виразністю перевищує дію офіційного препарату – настою пагонів чорниці. До переваг дослідженого екстракту можна віднести відсутність негативного впливу на метаболічні процеси в ефективній гіпоглікемічній дозі, можливість застосування як із метою лікування, так і з метою профілактики, зручність у використанні. Сировина для його одержання є доступною, а технологія – стандартною, що не потребує специфічних умов або обладнання. Впровадження нових засобів рослинного походження із доведеною здатністю до нормалізації широко розповсюджених порушень обміну вуглеводів сприятиме розширенню можливостей їх корекції.

ВИСНОВКИ

1. Методом ВЕРХ в екстрактах з горобини звичайної листя ідентифіковано фенольні сполуки, в ГЗЛЕГС переважає рутин, в ГЗЛЕГЕС – кверцетрин.

2. ГЗЛЕГС виявляє достовірну гіпоглікемічну дію за одноразового введення в дозах 250 та 500 мг/кг, за виразністю якої перевищує офіційний препарат настій пагонів чорниці (10 мл/кг). Ця дія виявляється також у наркотизованих тварин після шестиразового введення у дозі 500 мг/кг. Зазначена доза характеризується високим ступенем безпечності, не спричиняючи зсувів показників обміну ліпідів, сечової кислоти, а також видільної функції нирок.

3. Отримані дані свідчать про доцільність подальшого фармакогностичного аналізу екстрактів з горобини звичайної листя і про їх перспек-

тивність в якості об'єктів для розробки нових лікарських препаратів і дієтичних добавок.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Zheng, Y. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications / Y. Zheng, S. H. Ley, F. B. Hu // Nat. Rev. Endocrinol. – 2018. – Vol. 14, № 2. – P. 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
2. Herbal medicine in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus / G. M. Pang, F. X. Li, Y. Yan et al. // Chin. Med. J. (Engl). – 2019. – Vol. 132, № 1. – P. 78–85. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000006>
3. Network pharmacology studies on the bioactive compounds and action mechanisms of natural products for the treatment of diabetes mellitus: a review / W. Li, G. Yuan, Y. Pan et al. // Frontiers in Pharmacol. – 2017. – Vol. 8, Art. 74. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00074>
4. Al-Ishaq, R. K. Flavonoids and their anti-diabetic effects: cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels / R. K. Al-Ishaq, M. Abotaleb, P. Kubatka // Biomolecules. – 2019. – Vol. 9, № 9. – Art. 430. <https://doi.org/10.3390/biom9090430>
5. Rasouli, H. Therapeutic potentials of the most studied flavonoids: Highlighting anti-bacterial and anti-diabetic functionalities / H. Rasouli, R. Khodarahmi, S. M.-B. Hosseini-Ghazvini. In: Studies in natural products chemistry (Bioactive natural products) / ed. Prof. Atta-ur-Rahman. Amsterdam : Elsevier Science Publishers, 2018. – P. 85–122. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64181-6.00003-6>
6. Криворучко, О. В. Горобина / О. В. Криворучко // Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних. – 3-те вид., перероб. і доп. – К. : «МОРИОН», 2016. – С. 430–431.
7. In vivo anti-diabetic activity of the ethanolic crude extract of *Sorbus decora* C. K. Schneid. (Rosaceae): a medicinal plant used by Canadian James Bay Cree nations to treat symptoms related to diabetes / R. Vianna, A. Brault, L. C. Martineau et al. // Evid. Based Complement. Alternat. Med. – 2011. – Vol. 2011. – Art. 237941. <https://doi.org/10.1093/ecam/nep158>
8. Polyphenols from *Sorbus aucuparia* ameliorate insulin resistance and metabolic disorders in diabetic mice / Jie Wei, Guokun Zhang, Xiao Zhang et al. // Curr. Topics Nutr. Res. – 2016. – Vol. 14, № 3. – P. 227–234.
9. Hasbal, G. In vitro antidiabetic activities of two *Sorbus* species / G. Hasbal, T. Yilmaz Ozden, A. Can // Eur. J. Biol. – 2017. – Vol. 76, № 2. – P. 57–60. <https://doi.org/10.5152/eurjbiol.2017.1710>
10. Grussu, D. Berry polyphenols inhibit amylase in vitro: identifying active components in rowanberry and raspberry / D. Grussu, D. Stewart, G. J. McDougall // J. Agric. Food Chem. – 2011. – Vol. 59. – P. 2324–2331. <https://doi.org/10.1021/jf1045359>
11. The aldose reductase inhibitory capacity of *Sorbus domestica* fruit extracts depends on their phenolic content and may be useful for the control of diabetic complications / A. Termentzi, P. Alexiou, V. J. Demopoulos, E. Kokkalou // Pharmazie. – 2008. – Vol. 63, № 9. – P. 693–696.
12. Olszewska, M. A. Profiling of phenolic compounds and antioxidant activity of dry extracts from the selected *Sorbus* species / M. A. Olszewska, A. Presler, P. Michel // Molecules. – 2012. – Vol. 17, № 3. – P. 3093–3113. <https://doi.org/10.3390/molecules17033093>
13. Olszewska, M. A. Variation in the phenolic content and in vitro antioxidant activity of *Sorbus aucuparia* leaf extracts during vegetation / M. A. Olszewska // Acta Pol. Pharm. – 2011. – Vol. 68, № 6. – P. 937–944.
14. Лекарственные растения, почки и обмен мочевой кислоты : монография / С. Ю. Штрыголь, О. В. Товчига, О. О. Койро, С. И. Степанова. – Харьков : «Титул», 2014. – 424 с.
15. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доп. 1. – X. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.
16. Golembiovska, O. I. Simultaneous determination of flavonoids and phenolic acids in different parts of *Prunella vulgaris* L. by high-performance liquid chromatography with photodiode array detection / O. I. Golembiovska // Int. J. Pharmacog. Phytochem. – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 1248–1255.
17. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. член-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – С. 397–398.
18. Патент RU 2 418 603 C2, МПК А61К 36/45 (2006.01) А61Р 3/10 (2006.01). Применение побегов голубики в качестве средства, проявляющего активизирующую поглощения глюкозы ишемизированным мозгом при лечении сахарного диабета II типа / Т. А. Степанова, Г. Я. Мечикова, Н. А. Цимбалит и др.; заявл. 26.07.2007; опубл. 10.02.2009. – Бюл. № 14.
19. Tovchiga, O. V. The effects of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) preparations on glycemia in intact rats and against the background of metformin / O. V. Tovchiga // Вісник фармації. – 2017. – № 2 (90). – С. 54–62. <https://doi.org/10.24959/prhj.17.2161>
20. Камышников, В. С. Справочник по клинической-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Мн : «Беларусь», 2002. – Т. 1. – 495 с., Т. 2. – 463 с.
21. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : «Практика», 1998. – 459 с.
22. Иваненко, Е. Ф. Биохимия мозга при наркозе / Е. Ф. Иваненко. – М. : Мед., 1979. – С. 44.
23. Effect of thiopental, pentobarbital and diethyl ether on early steps of insulin action in liver and muscle of the intact rat / A. R. Cardoso, C. R. Carvalho, L. A. Velloso et al. // Life Sci. – 2005. – Vol. 76, № 20. – P. 2287–2297. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.10.043>
24. Anesthetic-induced transient hyperglycemia and insulin resistance do not depend on the sympathoadrenal axis / J. C. De Oliveira, R. Ludemann Camargo, L. F. Barella et al. // Minerva Endocrinol. – 2013. – Vol. 38, № 4. – P. 379–388.
25. Патент UA 133831 на корисну модель МПК (2006) А61К 36/00 А61К 36/73 (2006.01) А61Р 3/10 (2006.01) Лікувально-профілактичний засіб із гіпоглікемічною дією з листя горобини звичайної / О. В. Товчига, С. Ю. Штрыголь, О. В. Криворучко та ін. – № u201811026; заявл. 08.11.2018; опубл. 25.04.2019; Бюл. № 8.

References

1. Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2017). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
2. Pang, G.-M., Li, F.-X., Yan, Y., Zhang, Y., Kong, L.-L., Zhu, P., ... Lu, C. (2019). Herbal medicine in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Chinese Medical Journal*, 132(1), 78–85. <https://doi.org/10.1097/cm9.000000000000006>
3. Li, W., Yuan, G., Pan, Y., Wang, C., & Chen, H. (2017). Network Pharmacology Studies on the Bioactive Compounds and Action Mechanisms of Natural Products for the Treatment of Diabetes Mellitus: A Review. *Frontiers in Pharmacology*, 08, 74. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00074>
4. AL-Ishaq, Abotaleb, Kubatka, Kajo, & Büsselberg. (2019). Flavonoids and Their Anti-Diabetic Effects: Cellular Mechanisms and Effects to Improve Blood Sugar Levels. *Biomolecules*, 9(9), 430. <https://doi.org/10.3390/biom9090430>
5. Rasouli, H., Hosseini-Ghazvini, S. M.-B., & Khodarahmi, R. (2019). Therapeutic Potentials of the Most Studied Flavonoids: Highlighting Antibacterial and Antidiabetic Functionalities. *Studies in Natural Products Chemistry*, 85–122. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64181-6.00003-6>
6. Kryvoruchko, O. V. (2016). *Horobyna. Farmatsevychna entsyklopediia* (3-st, edition). Kyiv: «MORION», 430–431.
7. Vianna, R., Brault, A., Martineau, L. C., Couture, R., Arnason, J. T., & Haddad, P. S. (2011). In Vivo Anti-Diabetic Activity of the Ethanolic Crude Extract of *Sorbus decora* C.K. Schneid. (Rosacea): A Medicinal Plant Used by Canadian James Bay Cree Nations to Treat Symptoms Related to Diabetes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 1–7. <https://doi.org/10.1093/ecam/nep158>
8. Jie Wei, Guokun Zhang, Xiao Zhang, Jun Gao, Zhiqian Zhou, Jungang Fan (2016). Polyphenols from *sorbus aucuparia* ameliorate insulin resistance and metabolic disorders in diabetic mice. *Curr Topics Nutr Res*, 14(3), 227–234.
9. Hasbal, G., Yilmaz Ozden, T., & Can, A. (2017). In vitro Antidiabetic Activities of Two *Sorbus* Species. *European Journal of Biology*, 76(2), 57–60. <https://doi.org/10.5152/eurjbiol.2017.1710>
10. Grussu, D., Stewart, D., & McDougall, G. J. (2011). Berry Polyphenols Inhibit α -Amylase in Vitro: Identifying Active Components in Rowanberry and Raspberry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(6), 2324–2331. <https://doi.org/10.1021/jf1045359>
11. Termentzi, A., Alexiou, P., Demopoulos, V. J., Kokkalou, E. (2008). The aldose reductase inhibitory capacity of *Sorbus domestica* fruit extracts depends on their phenolic content and may be useful for the control of diabetic complications. *Pharmazie*, 63(9), 693–696.
12. Olszewska, M. A., Presler, A., & Michel, P. (2012). Profiling of Phenolic Compounds and Antioxidant Activity of Dry Extracts from the Selected *Sorbus* Species. *Molecules*, 17(3), 3093–3113. <https://doi.org/10.3390/molecules17033093>
13. Olszewska, M. A. (2011). Variation in the phenolic content and in vitro antioxidant activity of *Sorbus aucuparia* leaf extracts during vegetation. *Acta Pol. Pharm.*, 68(6), 937–944.
14. Shtrygol', S. Yu., Tovchiga, O. V., Koiro, O. O., Stepanova, S. I. (2014). *Lekarstvennye rasteniia, pochki i obmen mochevoi kisloty: monografiia*. Kharkov: «Titul», 424.
15. *Derzhavna farmakopeia Ukrainy*. (2016). Derzhavne pidpriumstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2-nd edition). Dopovnennia, 1. Kharkiv: Derzhavne pidpriumstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 360.
16. Golembiowska, O. I. (2014). Simultaneous determination of flavonoids and phenolic acids in different parts of *Prunella vulgaris* L. by high-performance liquid chromatography with photodiode array detection. *Int. J. Pharmacog. Phytochem*, 29(1), 1248–1255.
17. Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsena, 397–398.
18. Stepanova, T. A., Mechikova, G. Ia., Tcimbalist, N. A., Morozova, V. E., Pogorelyi, V. E. (2009). *Pat. RU 2 418 603 C2, MPK A61K 36/45 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)*. Primenenie pobegov golubiki v kachestve sredstva, proiavliaiushchego aktivizatsiiu pogloshcheniia gliukozy ishemizirovannym mozgom pri lechenii sakharnogo diabeta II tipa.
19. Tovchiga, O. V. (2017). The effects of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) preparations on glycemia in intact rats and against the background of metformin. *Visnik Farmacii*, 2(90), 54–62. <https://doi.org/10.24959/nphj.17.2161>
20. Kamyshnikov, V. S. (2002). *Spravochnik po klinicheskoi-biokhimeskoi laboratornoi diagnostike*. Minsk: «Belarus», 1, 495; 2, 463.
21. Glantz, S. (1998). *Mediko-biologicheskaiia statistika*. Moscow: «Praktika», 459.
22. Ivanenko, E. F. (1979). *Biokhimiia mozga pri narkoze*. Moscow: Med., 44.
23. Cardoso, A. R., Carvalho, C. R. O., Velloso, L. A., Brenelli, S. L., Saad, M. J. A., & Carvalheira, J. B. C. (2005). Effect of thiopental, pentobarbital and diethyl ether on early steps of insulin action in liver and muscle of the intact rat. *Life Sciences*, 76(20), 2287–2297. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.10.043>
24. De Oliveira, J. C., Ludemann Camargo, R., Barella, L. F., Chaves Souto Branco, R., Gravena, C., Grassioli, S., Torrezan, R., Cezar De Freitas Mathias, P. (2013). Anesthetic-induced transient hyperglycemia and insulin resistance do not depend on the sympathoadrenal axis. *Minerva Endocrinol*, 38(4), 379–388.
25. Tovchiga, O. V., Shtrygol', S. Yu., Kryvoruchko, O. V. (2019). *Patent UA 133831 na korysnu model MPK (2006) A61K 36/00 A61K 36/73 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)*. Likvalno-profilaktychnyi zasib iz hipohlikemichnoiui diieiu z lystia horobyny zvychainoi.

Відомості про авторів / Information about authors / Сведения об авторах

Товчи́га О. В., кандидатка фармацевтичних наук, доцентка кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0003-2038-4761>). E-mail: olga_234@bigmir.net

Tovchiga O. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0003-2038-4761>). E-mail: olga_234@bigmir.net

Товчи́га О. В., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0003-2038-4761>). E-mail: olga_234@bigmir.net

Маркі́н О. М., аспірант кафедри фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет. E-mail: Markinsasha@gmail.com

Markin O. M., postgraduate student of the Pharmacognosy Department, National University of Pharmacy. E-mail: Markinsasha@gmail.com

Маркі́н А. Н., аспірант кафедри фармакогнозії, Национальный фармацевтический университет. E-mail: Markinsasha@gmail.com

Штриго́ль С. Ю., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>). E-mail: farmacol@nuph.edu.ua

Shtrygol' S. Yu., Doctor of Medicine, professor, head of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy

(<https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>). E-mail: farmacol@nuph.edu.ua

Штриго́ль С. Ю., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>). E-mail: farmacol@nuph.edu.ua

Кривору́чко О. В., докторка фармацевтичних наук, професорка кафедри фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-3106-0204>). E-mail: evphyto@gmail.com

Kryvoruchko O. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Pharmacognosy Department, National University of Pharmacy

(<http://orcid.org/0000-0002-3106-0204>). E-mail: evphyto@gmail.com

Кривору́чко Е. В., доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0002-3106-0204>). E-mail: evphyto@gmail.com

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, кафедра фармакології НФаУ. Тел. (057) 7063069.

E-mail: farmacol@nuph.edu.ua

Mailing address: 53, Pushkinska str., Kharkiv, 61002, Ukraine, Department of Pharmacology NUPh. +380 577063069.

E-mail: farmacol@nuph.edu.ua

Адрес для переписки: 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53, кафедра фармакологии НФаУ. (057) 7063069.

E-mail: farmacol@nuph.edu.ua

Надійшла до редакції 24.12.2019 р.