

Научная статья
УДК 615.32: 616.36-002
DOI: 10.18101/2306-1995-2024-3-41-48

**ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ФИТОСРЕДСТВА
НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН, МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ
СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННОМ
САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

© **Торопова Анята Алексеевна**

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник,
Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН
Россия, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6
anyuta-tor@mail.ru

© **Разуваева Янина Геннадьевна**

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник,
Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН
Россия, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6
tatur75@mail.ru

Аннотация. В данном исследовании проведена оценка влияния экстракта сухого комплексного растительного средства (*Vaccinium myrtillus*, *Pentaphylloides fruticosa*, *Inula helenium*, *Rosa* spp. и *Zingiber officinale*) на углеводный обмен и морфофункциональное состояние поджелудочной железы крыс *Wistar* при экспериментальном аллоксан-индуцированном сахарном диабете. Показано, что внутрижелудочное введение исследуемого экстракта сухого в дозе 300 мг/кг снижает уровень глюкозы и гликированного гемоглобина в крови, повышает содержание гликогена в печени. Исследуемое средство ограничивает развитие атрофических изменений в эндокринном отделе поджелудочной железы. Таким образом, исследуемый экстракт сухого комплексного фитосредства представляет собой перспективное средство, обладающее гипогликемической активностью и способствующее улучшению процессов репарации эндокринных клеток поджелудочной железы.

Ключевые слова: *Vaccinium myrtillus*, *Pentaphylloides fruticosa*, *Inula helenium*, *Rosa* spp., *Zingiber officinale*, сахарный диабет, аллоксан.

Для цитирования

Торопова А. А., Разуваева Я. Г. Влияние комплексного фитосредства на углеводный обмен, морфофункциональное состояние поджелудочной железы при экспериментальном аллоксан-индуцированном сахарном диабете // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2024. № 3. С. 41–48.

Введение

Сахарный диабет (СД) объединяет комплекс широко распространенных заболеваний обмена веществ, характеризующихся такими состояниями, как гипергликемия и гликозурия, которые в последующем вызывают нарушения всех метаболических процессов в организме, дисфункции тканей и органов. По данным ВОЗ, в

2021 г. во всем мире было диагностировано около 600 млн человек с повышенным уровнем глюкозы и ежегодное количество больных продолжает увеличиваться [1].

Нарушение протеино-липидного метаболизма при СД и последующее развитие дислипидотеидемии и гиперлипидемии тесно связаны с нарушением микроциркуляторного русла. Указанные состояния являются основными факторами преждевременной инвалидизации и высокой летальности среди населения. Кроме этого, СД сопровождается интенсификацией окислительного стресса за счет чрезмерной продукции свободных радикалов и снижения активности эндогенной антиоксидантной системы организма. Перечисленные метаболические нарушения вызывают снижение интенсивности энергетического метаболизма и ведут к энергодефициту систем органов [6].

Перспективным фармакологическим направлением в данной области являются разработка и изучение противодиабетических средств, в том числе растительного происхождения, которые способствуют увеличению секреции инсулина или снижают поглощение глюкозы кишечником [10]. В связи с этим важным является изучение влияния исследуемых средств на процессы регенерации в поджелудочной железе и их способность корригировать метаболические процессы в исследуемом органе.

Комплексное растительное средство, исследуемое в данной работе, представляет собой экстракт сухой и включает пять видов растительного сырья: *Vaccinium myrtillus* L., *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O.Schwarz, *Inula helenium* L., *Rosa* spp. и *Zingiber officinale* Rosc. Препаратом сравнения служил арфазетин (ФИТОФАРМ ПКФ, ООО), способный оказывать гипогликемическое действие, повышать толерантность к углеводам, усиливать гликогенообразующую функцию печени.

Цель: изучить влияние экстракта сухого на метаболизм углеводов и оценить морфофункциональный статус поджелудочной железы крыс *Wistar* при экспериментальном сахарном диабете.

Материал и методы исследования

Экспериментальные исследования проводились на 78 крысах *Wistar* обоего пола массой 180–200 г. Работа с использованием лабораторных животных осуществлялась согласно Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986).

Экспериментальный СД моделировали посредством однократного введения в брюшную полость аллоксана моногидрата (кат. № А7413, Sigma-Aldrich, США) в дозе 150 мг/кг [3].

Экспериментальные группы: интакт, получавший воду дистиллированную ($H_2O_{\text{дист.}}$); контроль — животные с аллоксановым СД, которые получали $H_2O_{\text{дист.}}$ (аллоксан+ $H_2O_{\text{дист.}}$); опыт I — животные с аллоксановым СД, которые получали исследуемый экстракт сухой (аллоксан+экстракт сухой); опыт II — животные с аллоксановым СД, получавшие препарат сравнения арфазетин (аллоксан+арфазетин). Водный раствор исследуемого экстракта и препарат сравнения в форме настоя вводили *per os* в дозе 300 мг/кг и в объеме 10 мл/кг соответственно один раз в день в течение 21 дня. Интактная и контрольная группы получали по аналогии с опытными группами $H_2O_{\text{дист.}}$ в объеме 10 мл/кг в течение 21

дня. Морфологические и биохимические исследования проводили на 7-е, 14-е и 21-е сутки.

Гипогликемическое действие оценивали по концентрации глюкозы в крови натощак и после гликемической нагрузки (4 г/кг) с использованием глюкометра «One Touch Select» (Johnson&Johnson, США). Функциональную активность поджелудочной железы оценивали по содержанию гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в сыворотке крови [4]. Эффективность синтеза гликогена в печени животных оценивали по методу [5].

Поджелудочную железу помещали в 10%-ный забуференный формалин для проведения патоморфологических исследований. Орган проводили через стандартную гистологическую проводку с последующим изготовлением гистологических срезов, которые окрашивали гематоксилином и эозином [2]. Используя программное обеспечение для морфометрических исследований ZEN2012 (Германия) в поджелудочной железе, подсчитывали плотность островков Лангерганса (количество на квадратный сантиметр), среднее число эндокриноцитов в островках, а также площадь эндокринной части железы.

Нормальное распределение генеральной совокупности исходных данных подтверждено критерием Шапиро — Уилка. Статистический анализ проводили с помощью «Biostat-2006» с использованием t-критерия Стьюдента. Различия статистической значимости между сравниваемыми группами считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В эксперименте показано, что СД вызывает повышение содержания глюкозы в крови у крыс контрольной группы на всех сроках исследования в среднем в 2,5 раза при сравнении с аналогичным параметром у животных в интakte. Введение исследуемого экстракта в течение 21 дня вызывало снижение глюкозы в крови в среднем на 32%, а препарат сравнения — на 17% по сравнению с контрольной группой животных (рис. 1).

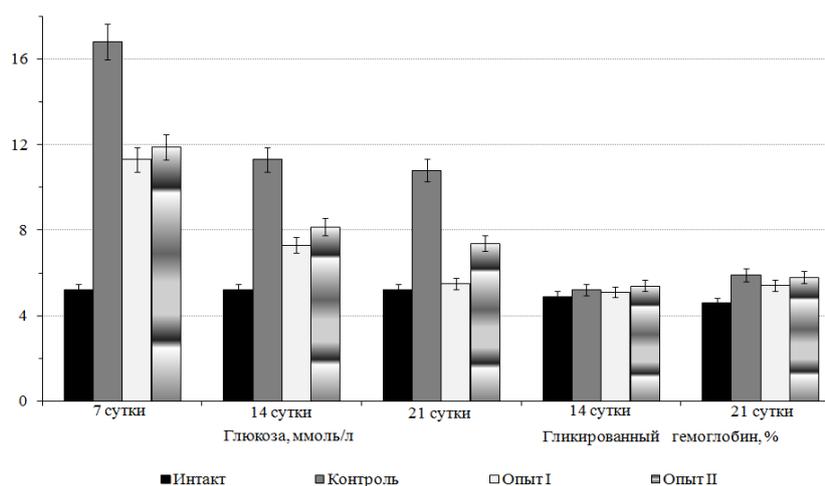


Рис. 1. Интенсивность углеводного метаболизма у крыс *Wistar* при экспериментальном сахарном диабете

Вероятно, что возможными механизмами выявленного гипогликемического действия исследуемого растительного средства являются повышение секреции инсулина β -клетками и доставка глюкозы к периферическим тканям за счет наличия в его составе *Z. officinale*. Такие растения, как *I. helenium* и *V. myrtillus*, обладающие выраженными антиоксидантными свойствами, обеспечивают защиту β -клеток поджелудочной железы от окислительного стресса, развивающегося на фоне аллоксан-индуцированного диабета [6; 10]. Повышенная концентрация глюкозы в крови является фактором, инициирующим реакцию Майера, в результате которой образуется гликированная форма гемоглобина (HbA_{1c}). Уровень HbA_{1c} отражает уровень глюкозы в крови в течение 2–3 месяцев и является важным показателем гликемического контроля у больных СД и его компенсации. Нарушение углеводного и липидного обмена является причиной многочисленных осложнений при СД, прежде всего макро- и микрососудистых повреждений тканей. В работах [7–9] показано, что уменьшение содержания HbA_{1c} лишь на 1% снижает риск развития и прогрессирования таких заболеваний, как ишемические нарушения миокарда, церебрального кровообращения и атеросклероз.

Результаты наших исследований показали, что на фоне инъекции аллоксана уровень HbA_{1c} в крови контрольных животных на 14-е сутки увеличился на 4%, а на 21-е сутки возрос на 26% по сравнению с показателем интактных животных. Исследуемый экстракт ограничивал образование HbA_{1c}, вследствие этого его содержание в крови животных опытной группы было ниже на 8%, чем в контроле (рис. 1).

На фоне развития СД наблюдалось ингибирование процесса гликогеногенеза, о чем свидетельствует снижение во все сроки исследования содержание гликогена в гомогенате печени в среднем в 1,4 раза по сравнению с интактным показателем. Введение животным комплексного экстракта способствовало повышению в экспериментальные сроки содержания гликогена в среднем на 25% по сравнению с данными в контроле. Препарат сравнения оказывал менее значимое влияние на гликогеногенез, увеличивая содержание гликогена в печени в среднем только на 10% (рис. 2). Более значимое повышение уровня гликогена в печени крыс, получавших комплексное фитосредство, происходит, по-видимому, за счет частично-го баланса между процессами гликогенолиза и гликогенолиза.

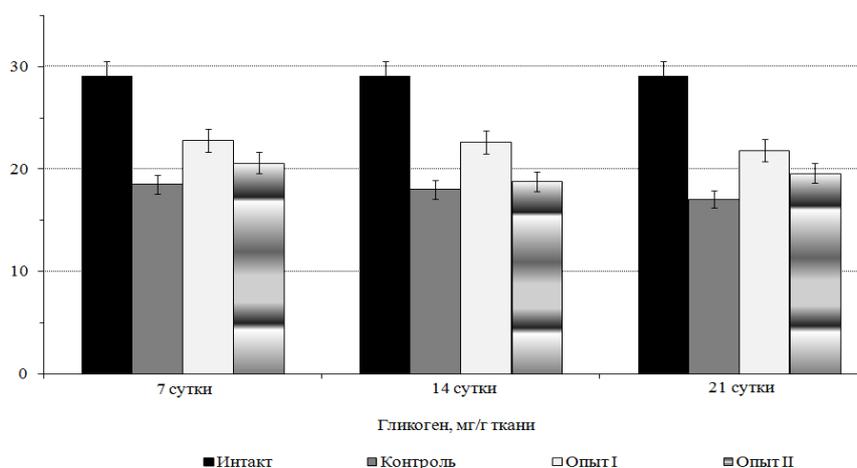


Рис. 2. Содержание гликогена в печени крыс *Wistar* при экспериментальном сахарном диабете

На 7-е сутки эксперимента в поджелудочной железе контрольной группы отмечается отек стромы, микроциркуляторные нарушения в форме диффузно-венозного полнокровия. В клетках паренхимы отсутствовал характерный контраст между апикальным и базальным полюсами, встречались вакуолярная дистрофия цитоплазмы, а также изменения ядра в виде кариопикноза и кариолизиса. При этом для 33% контрольных животных были характерны очаги некроза, инфильтрированные полиморфно-ядерными лейкоцитами. Внутريدольковые протоки были расширены, их эпителий десквамирован. На более поздних сроках сохранялись микроциркуляторные нарушения, при этом интерстициальный отек был менее выражен.

На фоне выраженных изменений экзокринной части паренхимы поджелудочной железы у животных контрольной группы отмечали дегенеративные нарушения инкреторного отдела: эндокринные островки имели неправильную форму, отмечались дилатация и кровенаполнение капилляров. Плотность островков в поджелудочной железе на 7-е сутки исследования была ниже интактного значения в 2,6 раза. Несмотря на стабилизацию данного показателя на 14-е сутки к концу эксперимента он был в 4,0 раза ниже, чем в интакте (рис. 3). О деструктивных изменениях инкреторного отдела также свидетельствовало снижение площади островков Лангерганса и количества эндокриноцитов в них. Так, площадь островков на 7-е и 21-е сутки эксперимента была в среднем ниже значения у интактных животных на 40% (рис. 4). Число эндокриноцитов в островках снижалось на 7-е и 14-е сутки в 1,3 раза, на 21-е сутки — в 1,6 раза относительно интактного показателя (рис. 5).

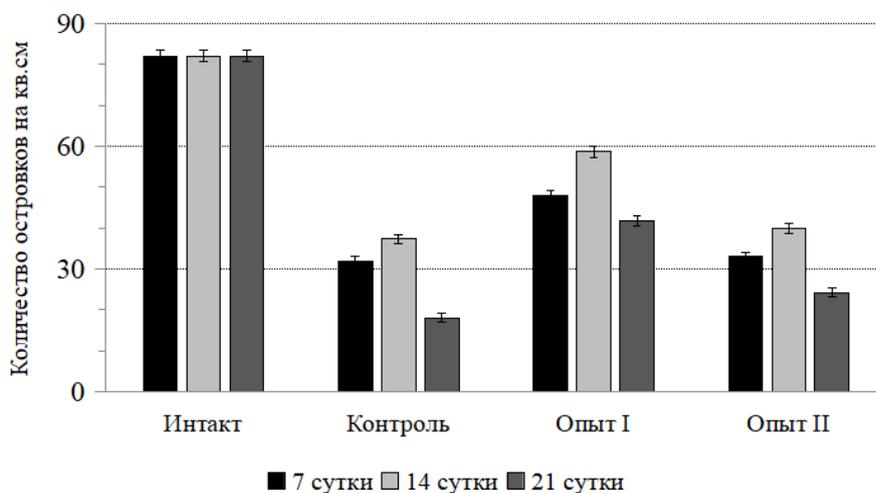


Рис. 3. Плотность островков в поджелудочной железе крыс *Wistar* при экспериментальном сахарном диабете

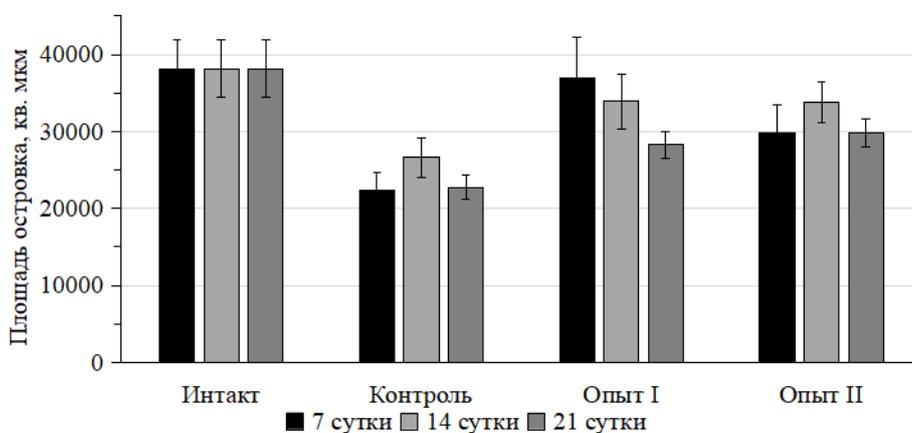


Рис. 4. Площадь эндокринных островков в поджелудочной железе крыс *Wistar* при экспериментальном сахарном диабете

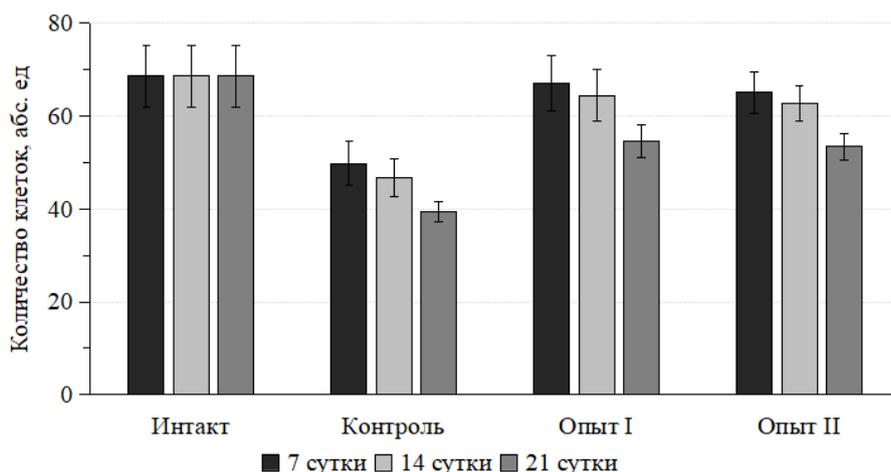


Рис. 5. Количество клеток в островках Лангерганса крыс *Wistar* при экспериментальном сахарном диабете

Применение экстракта исследуемой растительной композиции способствовало поддержанию функциональной активности поджелудочной железы на фоне экспериментального СД. Так, на 7-е сутки в пищеварительной железе животных опытной группы наблюдались менее выраженный интерстициальный отек, неравномерное кровенаполнение сосудов, единично встречались панкреоциты с дистрофическими и некротическими изменениями. На более поздних сроках отмечались локальные дистрофические изменения, в основном панкреоцитов, расположенных вблизи сосудов. Плотность островков Лангерганса у животных первой опытной группы на 7-е и 14-е сутки была выше в среднем в 1,5 раза, а на 21-е сутки — в 2,3 раза, чем в контроле. На фоне введения препарата сравнения плотность островков на 21-е сутки была выше контрольного значения только в 1,4 раза. Значительная часть островков поджелудочной железы крыс опытных групп имела характерную для них округлую форму. Средняя площадь островков

у животных первой опытной группы на 7-е сутки была выше, чем в контроле, на 65%, количество клеток в них — на 35%, тогда как препарат сравнения повышал данные показатели в среднем на 32%. На 14-е и 21-е сутки площадь островков у животных опытных групп была выше контрольного показателя в среднем на 25%, количество клеток в них: на 14-е сутки — на 38 и 34%, на 21-е сутки — на 39 и 36% соответственно.

Заключение

Таким образом, экстракт сухой растительной композиции (*V. myrtillus*, *P. fruticosa*, *I. helenium*, *Rosa* spp. и *Z. officinale*) в условиях экспериментального сахарного диабета ограничивает развитие дистрофических и некротических изменений в поджелудочной железе, атрофических изменений ее инкреторного отдела и тем самым способствует нормализации углеводного обмена. Фармакотерапевтическая эффективность исследуемого экстракта по некоторым показателям превосходит таковую у арфазетина.

Литература

1. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 2. С. 104–123. Текст: непосредственный.
2. Коржевский Д. Э., Гиляров А. В. Основы гистологической техники. Санкт-Петербург, 2005. 96 с. Текст: непосредственный.
3. Можейко Л. А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Ч. 1. Аллоксановый диабет // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013. № 3. С. 26–29. Текст: непосредственный.
4. Королев В. А. Новый метод определения гликированного гемоглобина // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2011. № 1. С. 36–41. Текст: непосредственный.
5. Меньшиков В. В., Делекторская Р. П., Золотницкая Л. Н. Лабораторные методы исследования в клинике. Москва, 1987. 368 с. Текст: непосредственный.
6. Alam S., Sarker M. M. R., Sultana T. N. [et al.]. Antidiabetic phytochemicals from medicinal plants: prospective candidates for new drug discovery and development. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2022; 13: 800714. DOI: 10.3389/fendo.2022.800714
7. de Jong, M., Woodward M., Peters S. A. E. Diabetes, glycated hemoglobin, and the risk of myocardial infarction in women and men: a prospective cohort study of the UK Biobank. *Diabetes Care*. 2020; 43(9): 2050–2059. DOI: 10.2337/dc19-2363
8. Bordy M. El, Riad N. Y. Prognostic effect of glycated hemoglobin in acute myocardial infarction. *Journal of Medicine in Scientific Research*. 2021; 4(4). DOI: DOI: 10.4103/JMISR.JMISR_95_20
9. Rossello, X., Raposeiras-Roubin S., Oliva B. [et al.]. Glycated Hemoglobin and Subclinical Atherosclerosis in People Without Diabetes / X. Rossello. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021; 77(22): 2777–2791. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.335
10. Przeor M. Some common medicinal plants with antidiabetic activity, known and available in Europe. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15(1): 65. DOI: 10.3390/ph15010065

Статья поступила в редакцию 04.09.2024; одобрена после рецензирования 27.11.2024; принята к публикации 05.12.2024.

IMPACT OF A COMPLEX HERBAL REMEDY
ON CARBOHYDRATE METABOLISM AND MORPHOFUNCTIONAL
PARAMETERS OF THE PANCREAS IN EXPERIMENTAL
ALLOXAN-INDUCED DIABETES MELLITUS

Anyuta A. Toropova

Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher,
Institute for General and Experimental Biology SB RAS
6 Sakhyanovoy St., Ulan-Ude 670047, Russia
anyuta-tor@mail.ru

Yanina G. Razuvaeva

Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher,
Institute for General and Experimental Biology SB RAS
6 Sakhyanovoy St., Ulan-Ude 670047, Russia
anyuta-tor@mail.ru

Abstract. The study assesses the effect of dry extract of complex herbal remedy (*Vaccinium myrtillus*, *Pentaphylloides fruticosa*, *Inula helenium*, *Rosa* spp. and *Zingiber officinale*) on carbohydrate metabolism and morphofunctional parameters of the pancreas of Wistar rats with experimental alloxan-induced diabetes mellitus. It has shown that intragastric administration of the studied dry extract at a dose of 300 mg/kg reduces the level of glucose and glycated hemoglobin in the blood and increases the glycogen content in the liver. This remedy limits the development of atrophic changes in the endocrine section of the pancreas. Thus, the studied dry extract of complex herbal remedy is a promising agent with hypoglycemic activity, which helps improve the reparation processes of endocrine cells of the pancreas.

Keywords: *Vaccinium myrtillus*, *Pentaphylloides fruticosa*, *Inula helenium*, *Rosa* spp., *Zingiber officinale*, diabetes mellitus, alloxan.

For citation

Toropova A. A., Razuvaeva Ya. G. Effect of a Complex Herbal Remedy on Carbohydrate Metabolism and Morphofunctional Parameters of the Pancreas in Experimental Alloxan-Induced Diabetes Mellitus. *Bulletin of Buryat State University. Medicine and Pharmacy*. 2024; 3: 41–48 (In Russ.).

The article was submitted 04.09.2024; approved after reviewing 27.11.2024; accepted for publication 05.12.2024.