

ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТОВ СНЫТИ ОБЫКНОВЕННОЙ (*AEGOPODIUM PODAGRARIA L.*) И ИХ КОМБИНАЦИЙ С МЕТФОРМИНОМ У КРЫС С НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, ВЫЗВАННЫМИ ПРОТАМИНА СУЛЬФАТОМ

УДК 615.451.16:582.893:615.272.3/.4:612.397:612.122/.3:615.015.21
DOI: 10.17816/RCF15231-41

© **О.В. Товчига¹, Т.В. Горбач², С.Ю. Штрыголь¹, М.В. Мищенко¹,
С.И. Степанова¹, А.В. Таран¹**

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина;

²Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Для цитирования: Товчига О.В., Горбач Т.В., Штрыголь С.Ю., и др. Эффекты препаратов сныти обыкновенной (*Aegopodium podagraria L.*) и их комбинаций с метформинном у крыс с нарушениями липидного и углеводного обмена, вызванными протамином сульфатом // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – № 2. – С. 31–41. doi: 10.17816/RCF15231-41

Поступила в редакцию 11.05.2017

Принята к печати 16.06.2017

Ключевые слова:

снить обыкновенная (*Aegopodium podagraria L.*); метформин; дислипидемия; нарушения обмена глюкозы; комбинированные препараты.

Резюме

Совершенствование терапии метаболического синдрома, ожирения и диабета 2-го типа, в том числе путем сочетанного применения комбинаций растительных и синтетических лекарственных препаратов, является актуальной задачей. Настойка и экстракт надземной части сныти обыкновенной (*Aegopodium podagraria L.*) обладают антидиабетическими и органопротекторными свойствами. Настойка сныти оказывает перmissive действие относительно эффектов метформина у крыс с дексаметазоновым диабетом. **Цель:** оценить эффективность сочетанного применения экстракта и настойки сныти с метформинном на модели с первичным нарушением обмена липидов. **Материалы и методы.** Использована модель, предполагающая введение крысам протамина сульфата (10 мг/кг в сутки внутримышечно) на фоне атерогенного рациона с дополнительным введением холестерина. Экстракт и настойку сныти (1 г/кг и 1 мл/кг соответственно внутри-

желудочно), метформин (50 мг/кг внутрижелудочно), а также их комбинации вводили в течение всего срока воспроизведения модели. Исследован липидный состав печени и плазмы крови, содержание гликогена в печени. Поскольку данная модель сопровождается инсулинорезистентностью, проведен тест толерантности к глюкозе. **Результаты.** Показано, что все изученные препараты и их комбинации нормализуют липидный состав печени, уменьшая содержание в ней холестерина и триглицеридов и повышая уровень фосфолипидов, существенно не влияют на липидный спектр плазмы крови, проявляют тенденцию к увеличению уровня гликогена печени, при сочетанном применении их эффективность не изменяется. Настойка сныти и метформин в комбинации, но не *per se*, полностью нормализуют площадь под гликемическими кривыми, существенно увеличенную у животных группы модельной патологии, экстракт не влияет на этот показатель. **Выводы.** Экстракт и настойка сныти нормализуют липидный состав печени у крыс с нарушениями липидного и углеводного обмена, вызванными протамином сульфатом и атерогенным рационом, настойка также оказывает перmissive действие относительно влияния метформина на обмен глюкозы, но не на обмен липидов.

THE EFFECTS OF GOUTWEED (*AEGOPODIUM PODAGRARIA L.*) PREPARATIONS AND THEIR COMBINATIONS WITH METFORMIN IN RATS WITH THE DISORDERS OF THE LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM INDUCED BY PROTAMINE SULPHATE

© **O.V. Tovchiga¹, T.V. Gorbach², S.Yu. Shtrygol'¹, M.V. Mishchenko¹, S.I. Stepanova¹, A.V. Taran¹**

¹National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine;

²Kharkiv National Medical University, Ukraine

For citation: Tovchiga OV, Gorbach TV, Shtrygol' SYu, et al. The effects of goutweed (*Aegopodium podagraria L.*) preparations and their combinations with metformin in rats with the disorders of the lipid and carbohydrate metabolism induced by protamine sulphate. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):31-41. doi: 10.17816/RCF15231-41

Received: 11.05.2017

Accepted: 16.06.2017

◆ **Keywords:** goutweed (*Aegopodium podagraria* L.); metformin; dyslipidemia; glucose metabolism disorders; combined drugs.

◆ **Abstract.** The improvement of the therapy of the metabolic syndrome, obesity, and type 2 diabetes is an important task which may be realized through the co-administration of herbal and synthetic medicines. The tincture and extract obtained from the aerial part of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) have been shown to possess antidiabetic and organoprotective properties. Goutweed tincture exerts a permissive effect on the action of metformin in dexamethasone-treated diabetic rats. **Aim.** The objective of this study is to determine the efficacy of the combined use of goutweed tincture and extract with metformin on the model of the primary disorder of the lipid metabolism. **Materials and Methods.** The model was used that presupposed administration of protamine sulfate to rats (10 mg/kg per day intramuscularly) against the background of atherogenic diet with the additional administration of cholesterol. Goutweed extract and tincture (1 g/kg and 1 ml/kg intragastrically, respectively),

metformin (50 mg/kg intragastrically) and their combinations were administered during the whole period of model development. The lipid composition of the liver and blood plasma, as well as the content of glycogen in the liver were studied, and, as this model is accompanied with insulin resistance, glucose tolerance test was carried out. **Results.** It has been shown that all studied drugs and their combinations normalize the lipid composition of the liver, reducing the content of cholesterol and triglycerides and increasing the level of phospholipids. They do not significantly influence on the lipid spectrum of the blood plasma, tend to elevate the level of liver glycogen, their efficacy does not change in combined use. Goutweed tincture and metformin in combination, but not per se, completely normalize area under glucose curve that is significantly increased in the untreated group, the extract does not change this value. **Conclusions.** Goutweed extract and tincture normalize the lipid composition of the liver in rats with lipid and carbohydrate metabolism disorders caused by protamine sulfate and atherogenic diet, the tincture also exerts a permissive effect on the action of metformin on glucose metabolism, but not on lipid metabolism.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения обмена липидов — один из важнейших факторов патогенеза ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета. Среди препаратов, применяемых для терапии этих состояний, особое место принадлежит метформину, обладающему, помимо многогранного действия на метаболизм углеводов и липидов, важными дополнительными преимуществами: устранением эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, нормализацией гемостаза и возможным увеличением продолжительности жизни [1]. В то же время возрастает интерес к сочетанному применению субстанций растительного происхождения и лекарственных препаратов, что может позволить уменьшить дозу последних и обеспечить благоприятные сопутствующие эффекты [2]. Поскольку возможны и нежелательные результаты взаимодействия, необходима верификация эффективности таких комбинаций. Ранее в эксперименте показано, что при сочетанном применении метформина с настойкой сныти обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.) его активность проявляется в более низких дозах (пермиссивное действие в отношении нормализации углеводного и липидного обмена на фоне дексаметазона [3]). Настойке *per se* присущи благоприятное влияние на метаболизм углеводов, пуриновый обмен, а также нефропротекторные свойства. Кроме того, выраженной органопротекторной и благоприятной метаболитической активностью обладает экстракт сныти [4, 5]. Представляло интерес оценить эффективность сочетанного применения экстракта или настойки сныти с метформином в условиях модели с первичным нарушением липидного обмена, что и стало целью настоящей работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на интактных рандомизированных крысах-самцах, содержащихся в виварии ЦНИЛ НФаУ в стандартных условиях, с соблюдением требований Директивы Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях.

Крысы были рандомизированы на 7 групп: 1) интактный контроль (ИК, $n = 5$); 2) модельная патология (МП, дислипидемия, $n = 7$); 3) дислипидемия + метформин 50 мг/кг ($n = 6$); 4) дислипидемия + экстракт сныти 1 г/кг ($n = 5$); 5) дислипидемия + настойка сныти 1 мл/кг ($n = 5$); 6) дислипидемия + метформин 50 мг/кг + экстракт сныти 1 г/кг ($n = 5$); 7) дислипидемия + метформин 50 мг/кг + настойка сныти 1 мл/кг ($n = 5$).

Использована модифицированная модель нарушений липидного обмена, разработанная С.Г. Котюжинской и А.И. Гоженко [6], которая предусматривает введение протамин сульфата как блокатора липопротеинлипазы (ЛПЛ) и антагониста гепарина в суточной дозе 10 мг/кг два раза в день внутримышечно (возможность использования этого пути введения обоснована в работе А.М. Ульянов и Ю.А. Тарасова [7]) в сочетании с атерогенным рационом. Модификация состояла во включении в состав рациона 20 % животного жира [8] и дополнительном внутривентриальном введении масляного раствора холестерина (ХС) в дозе 40 мг на животное один раз в сутки [9], длительность опытов — 16 дней.

Метформин, настойку после удаления спирта, водный раствор экстракта (изготовленные *ex tempore*, объем растворов одинаков во всех группах) вводили ежедневно внутривентриально, крысы групп ИК и МП получали питьевую воду в аналогич-

ном режиме. Дозы экстракта и настойки выбраны согласно результатам предыдущих исследований [3–5], метформин вводили в минимальной дозе (обоснованной ранее [3]), поскольку целью работы было оценить возможность синергидного действия.

На 11–12-й день, через 40 мин после введения препаратов (вводили также протамина сульфат, но не ХС), выполняли тест толерантности к глюкозе (30 % раствор в дозе 3 г/кг внутривенно). Пробы отбирали из сосудов кончика хвоста до введения глюкозы и через 30, 60, 120 мин [10]. Уровень глюкозы определяли глюкозооксидазным методом, по «методу трапеций» рассчитывали площадь под кривой «концентрация – время» и стандартизованный показатель гликемии (отношение площади под кривой к времени теста 120 мин).

На 16-й день после введения последней дозы препаратов (вводили также протамина сульфат, но не ХС) крыс выводили из опыта в условиях барбитурового наркоза, на холоду выделяли печень, перфузировали охлажденной средой, содержащей 0,25 М сахарозы в 0,025 М трис-НСI (рН 7,5), гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера (1 г ткани на 2 мл среды). Из гомогената экстрагировали липиды по методу *Bligh and Dyer* согласно [11]. Липиды фракционировали методом ТСХ на пластинах *Silufol*, которые проявляли в парах йода, фракции извлекали и анализировали количественно. Содержание фосфолипидов (ФЛ) определяли по фосфору, триглицеридов (ТГ) — по реакции с солянокислым фенилгидразином, ХС — по реакции с хлорным железом. В печени определяли содержание гликогена: после десмолиза в щелочной среде и обработки спиртом выделенный гликоген гидролизвали (в кислой среде), определяли количество глюкозы глюкозооксидазным методом [11].

Немедленным центрифугированием получали плазму крови (антикоагулянт — гепарин *in vitro*). Поскольку влияние гепарина на ЛПЛ *in vitro* не проявляется, в таком биоматериале возможно определение не только ТГ, но и активности фермента [12]; кроме того, гепарин использовали в одинаковом для всех проб минимальном соотношении [13]. В плазме крови определяли концентрацию ХС и ТГ ферментативными методами. Измеряли содержание ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) после осаждения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) 0,5 М раствором магния хлорида в 4 % растворе фосфорно-вольфрамовой кислоты. Рассчитывали коэффициент атерогенности по формуле

$$K = (XС_{\text{общ}} - XС_{\text{ЛПВП}}) / XС_{\text{ЛПВП}},$$

где $XС_{\text{общ}}$ — общее содержание ХС в плазме крови, мм/л; $XС_{\text{ЛПВП}}$ — содержание ХС в плазме крови после осаждения ЛПНП + ЛПОНП, мм/л.

Рассчитывали уровень ХС ЛПОНП по формуле [13]:

$$XС_{\text{ЛПОНП}} = TГ / 2,2,$$

где $XС_{\text{ЛПОНП}}$ — содержание ХС ЛПОНП, мм/л; ТГ — содержание триглицеридов, мм/л.

Концентрацию ХС ЛПНП определяли как разность между общим уровнем ХС и суммарным содержанием ХС ЛПВП и ЛПОНП. В плазме крови определяли также уровень глюкозы глюкозооксидазным методом. Использовали стандартные наборы (НПП «Филисит-Диагностика», Украина).

Учитывая характер распределения данных, рассчитаны медианы, 25-й и 75-й процентиля. Также приведены традиционно применяемые средние арифметические и их стандартные ошибки ($M \pm m$). Центральные тенденции независимых выборок сравнивали по критерию *U* Манна – Уитни, связь между показателями — по коэффициенту корреляции Спирмена ρ .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Избыточное поступление липидов на фоне введения протамина сульфата закономерно нарушало липидный состав печени и плазмы крови (табл. 1). Так, в печени крыс группы МП обнаруживалось более чем двукратное возрастание уровня ХС, на 56 % увеличивалось содержание ТГ при снижении уровня ФЛ на 45 %. В плазме крови выявляли гиперхолестеролемию, а также существенное возрастание ТГ (в составе ЛПОНП), что соответствует данным авторов использованной модели [6] и может рассматриваться как ожидаемый эффект протамина сульфата, замедляющего метаболизм липопротеинов (ЛП), богатых ТГ. Механизм этого эффекта — блокирование протамином эффектов гепарина: по данным С.Г. Котюжинской [6], снижение активности ЛПЛ после введения протамина сульфата сопряжено с уменьшением содержания гепарина в плазме до следовых величин, что устраняет возможность активации ЛПЛ гепарином (взаимодействия с ЛП после высвобождения в плазму крови). Было также установлено, что протамин предотвращает связывание ЛП с эндотелиальными сайтами липолиза (хотя не изменяет каталитическую активность фермента) [14]. Более того, показано, что после введения протамина крысам снижается активность липазы печени [14], что закономерно может осложняться накоплением в печени ТГ. У животных группы МП увеличивалось содержание ХС ЛПВП на фоне тенденции к снижению ХС ЛПНП и, соответственно, коэффициента атерогенности (см. табл. 1). Различия с данными авторов использованной модели, наблюдавших типичный атерогенный сдвиг [6], могут быть связаны с неодинаковыми сроками отбора проб по отношению к введению ХС, а также с меньшей общей длительностью эксперимента в наших условиях (большей сохранностью компенсаторных механизмов, в числе которых и возрастание уровня ЛПВП). Кроме того, не оценивали соотношение ЛПВП различных подтипов, тогда как у животных с гиперхоло-

■ Таблица 1. Влияние препаратов сноти и метформина на показатели липидного обмена у крыс с дислипидемией ($n = 5-7$), $M \pm m$; Q_{25} - Q_{75}

Показатели	Интактный контроль	Дислипидемия	Дислипидемия + метформин 50 мг/кг	Дислипидемия + экстракт сноти 1 г/кг	Дислипидемия + настойка сноти 1 мл/кг	Дислипидемия + метформин + экстракт сноти	Дислипидемия + метформин + настойка сноти
Холестерол, мг/г	3,88 ± 0,12 3,93 (3,68-4,09)	8,21 ± 0,23 8,12*** (7,88-8,57)	4,97 ± 0,36 4,67*** (4,43-5,61)	5,79 ± 0,48 5,55*** (5,22-6,43)	4,79 ± 0,53 4,63*** (4,04-5,38)	5,00 ± 0,45 5,03*** (4,59-5,44)	4,51 ± 0,32 4,34*** (4,23-4,64)
Триглицериды, мг/г	17,5 ± 0,25 17,4 (16,9-18,0)	27,3 ± 0,47 27,7*** (27,1-27,9)	19,4 ± 0,58 19,5*** (18,2-20,0)	19,5 ± 0,78 19,2*** (18,6-19,8)	19,8 ± 0,78 19,8*** (18,5-21,1)	20,8 ± 0,73 20,2*** (20,1-20,9)	20,7 ± 0,61 20,1*** (20,0-22,1)
Фосфолипиды, мг/г	28,9 ± 0,88 28,8 (27,2-30,0)	15,9 ± 0,64 15,5*** (14,9-16,8)	21,7 ± 2,11 20,1*** (17,9-24,5)	20,9 ± 2,06 20,0*** (17,8-21,0)	23,7 ± 1,84 23,8*** (20,8-26,8)	21,1 ± 2,21 20,4*** (19,0-22,6)	21,9 ± 2,12 22,2*** (19,0-26,3)
Показатели липидного состава плазмы крови							
Триглицериды, мм/л	0,28 ± 0,05 0,27 (0,21-0,35)	0,45 ± 0,02 0,45* (0,44-0,48)	0,55 ± 0,10 0,47* (0,42-0,59)	0,49 ± 0,12 0,47 (0,29-0,47)	0,48 ± 0,03 0,47* (0,45-0,50)	0,56 ± 0,08 0,52* (0,43-0,64)	0,44 ± 0,05 0,43 (0,39-0,49)
Общий ХС, мм/л	1,26 ± 0,08 1,20 (1,19-1,24)	1,70 ± 0,12 1,66* (1,44-1,96)	1,75 ± 0,15 1,89 (1,55-1,99)	1,53 ± 0,14 1,45 (1,36-1,76)	1,80 ± 0,25 1,74* (1,42-2,12)	1,92 ± 0,06 1,94*** (1,89-1,97)	1,70 ± 0,10 1,65* (1,60-1,75)
ХС ЛПВП, мм/л	0,98 ± 0,10 1,00 (0,98-1,09)	1,39 ± 0,10 1,34* (1,21-1,63)	1,47 ± 0,12 1,45** (1,27-1,66)	1,21 ± 0,06 1,17 (1,13-1,32)	1,33 ± 0,26 1,24 (1,09-1,49)	1,34 ± 0,16 1,33 (1,14-1,53)	1,47 ± 0,07 1,49*** (1,40-1,53)
Коэффициент атерогенности	0,43 ± 0,15 0,33 (0,21-0,55)	0,22 ± 0,01 0,23 (0,20-0,24)	0,20 ± 0,09 0,14 (0,06-0,22)	0,28 ± 0,15 0,05 (0,03-0,64)	0,41 ± 0,16 0,42 (0,15-0,68)	0,50 ± 0,21 0,51 (0,25-0,77)	0,21 ± 0,02 0,20 (0,18-0,23)
ХС ЛПОНП, мм/л	0,13 ± 0,02 0,12 (0,09-0,16)	0,21 ± 0,01 0,20* (0,20-0,22)	0,25 ± 0,05 0,21* (0,19-0,27)	0,22 ± 0,05 0,21 (0,13-0,21)	0,22 ± 0,01 0,21* (0,20-0,23)	0,25 ± 0,04 0,24* (0,20-0,29)	0,20 ± 0,02 0,19 (0,18-0,22)
ХС ЛПНП, мм/л	0,21 ± 0,11 0,21 (0,02-0,40)	0,10 ± 0,04 0,09 (0,03-0,15)	0,13 ± 0,08 0,05 (0-0,14)	0,16 ± 0,11 0 (0-0,28)	0,27 ± 0,14 0,24 (0,10-0,41)	0,36 ± 0,18 0,34 (0,09-0,61)	0,10 ± 0,04 0,12 (0,07-0,15)

Примечания: * — статистически значимые различия с интактным контролем ($p < 0,05$); ** — статистически значимые различия с интактным контролем ($p < 0,02$); *** — статистически значимые различия с интактным контролем ($p < 0,01$); # — статистически значимые различия с группой модельной патологии ($p < 0,05$); ## — статистически значимые различия с группой модельной патологии ($p < 0,02$); ### — статистически значимые различия с группой модельной патологии ($p < 0,01$); ^ — статистически значимые различия с группой животных, получавших экстракт ($p < 0,05$); ХС — холестерол; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности

стеролемией выявлены ЛПВП_c с высоким содержанием ХС и единственным апобелком Е) [15]). Низкий уровень ЛПНП у крыс может быть связан с активным поглощением ЛПСП печенью [15]. В то же время при блокировании ЛПЛ можно ожидать замедления метаболизма ЛПОНП, синтезируемых печенью в значительном количестве в условиях избытка липидов (причем отбор проб плазмы производили в том временном интервале, когда можно ожидать проявление эффектов протамина сульфата [7]).

Известная и типичная для человека реципрокная зависимость между уровнями ЛПОНП и ЛПВП (ЛПВП₂) [15, 16] не выявлялась, оба этих показателя повышались в сравнимой степени (кроме того, такая связь может возникать в условиях алиментарной гиперлипидемии, тогда как интервал между поступлением ХС и отбором проб был значительным). Коэффициент корреляции между уровнями ЛПОНП и ЛПВП в группе ИК составлял +0,40 ($p > 0,05$), в группе МП связь полностью отсутствовала ($p = -0,06$).

Значимой зависимости между ЛПОНП и ЛПНП также не было.

Все исследуемые препараты и их комбинации существенно не изменяли показатели липидного спектра плазмы крови (тенденция к снижению общего ХС и ХС ЛПВП наблюдалась на фоне экстракта сныти, табл. 1). На фоне настойки сныти *per se*, а также на фоне комбинации экстракта с метформинем несколько увеличивалось количество ЛПНП.

Метформин способен повышать количество ЛПЛ в сыворотке крови (достоверно сниженное у пациентов с диабетом 2-го типа), благоприятно изменяя состав ЛП, что не связано с его антигипергликемическим эффектом [17]. Признаков таких изменений в наших исследованиях выявлено не было, что может быть связано с использованием низкой дозы метформина.

Однако во всех группах леченых животных наблюдали достоверную нормализацию липидного состава печени, особенно количества ТГ, поэтому можно предположить высокую эффективность утилизации избытка поступающих липидов. Различий в выраженности действия исследованных препаратов, в том числе повышения эффективности при сочетанном применении препаратов сныти и метформина, не было, хотя не отмечено и обратного. Сохранение активности метформина на фоне препаратов сныти в условиях модели со сложным механизмом развития на фоне влияния многих факторов можно считать благоприятным.

Полное устранение корреляционных взаимосвязей между ТГ и ХС, ТГ и ФЛ печени у животных группы МП по сравнению с ИК (табл. 2) подтверждает нарушение регуляции липидного обмена. Снижение уровня ФЛ в печени является типичным для моделей алиментарной дислипидемии и может объясняться изменениями состава рациона и нарушениями процессов всасывания, приводящими

к дефициту полиненасыщенных жирных кислот [15] (в условиях использованной модели доказан сдвиг жирнокислотного состава крови [6]). Тем не менее корреляционная связь между ХС и ФЛ печени в группе МП усиливалась и достигала достоверного уровня (см. табл. 2). На фоне исследуемых препаратов, за исключением комбинации настойки и метформина, формировалась отрицательная корреляция, что, в сочетании с нормализующим влиянием на липидный состав печени, может быть следствием более активной этерификации и транспорта избытка ХС. Препараты сныти аналогичным образом изменяли и направленность связи ТГ — ФЛ печени, тогда как направленность связи ТГ — ХС печени приближалась к данным группы ИК. На фоне настойки сныти (как *per se*, так и в комбинации с метформинем) также несколько усиливалась отрицательная корреляция ТГ печени — ТГ плазмы крови, а на фоне метформина и настойки *per se* — отрицательная корреляция ХС печени — ХС ЛПОНП плазмы крови, что может указывать на более активное образование ЛП и противодействие аккумуляции липидов в печени.

Полученные данные дополняют имеющиеся сведения о способности препаратов сныти, особенно экстракта, к нормализации липидного состава печени на модели с иным механизмом развития (интоксикация этанолом) [18]. Среди действующих веществ сныти — фенольные соединения (гидроксикоричные кислоты и флавоноиды), для экстракта также важны компоненты белково-полисахаридного комплекса. В этой связи привлекают внимание данные М.А. Alam et al. [19] о противодействии фракций полисахаридов шиповника гладкого *Rosa laevigata Michx.* липидной инфильтрации печени с вовлечением сигнального пути *PPAR-γ*. Биодоступность таких биологически активных веществ (БАВ) остается дискуссионным вопросом (хотя механизмы, реализуемые на уровне кишечника, также значимы), их эффективность подтверждена экспериментально [19]. Нормализующее влияние БАВ, в том числе компонентов сныти на липидный обмен, частично связывают с их способностью к восстановлению активности ЛПЛ, а также липазы печени [19, 20]. Однако несомненно, что противодействие аккумуляции липидов в печени связано и с другими механизмами, глубина которых была подтверждена в исследованиях последних лет и позволила рассматривать гидроксикоричные кислоты и их производные как потенциальный класс препаратов, нормализующих метаболизм липидов. Среди этих механизмов — изменение экспрессии мРНК генов, контролирующих липидный обмен в печени, снижение активности ГМГ-КоА-редуктазы и ХС-ацилтрансферазы, синтаз жирных кислот, интенсификация их β-окисления, усиление экспрессии *PPAR-α* [20]. Кроме того, известна способность кофейной кислоты активировать АМФ-активируемую протеинкиназу, в том числе в печени (эффект верифицирован уже в дозе

■ Таблица 2. Влияние препаратов сныти и метформина на показатели обмена углеводов и коэффициенты корреляции между биохимическими показателями у крыс с дислипидемией ($n = 5-7$), $M \pm m$; Q_{50} ($Q_{25}-Q_{75}$)

Показатели	Интактный контроль	Дислипидемия	Дислипидемия + метформин 50 мг/кг	Дислипидемия + экстракт сныти 1 г/кг	Дислипидемия + настойка сныти 1 мл/кг	Дислипидемия + метформин + экстракт сныти	Дислипидемия + метформин + настойка сныти
Содержание гликогена в печени, мг/1 г влажной ткани	0,14 ± 0,10 0,05 (0-0,11) ≤ 0,1 у 5 из 6	2,53 ± 1,08* 2,45 (0,67-2,71) ≤ 0,1 у 2 из 6	6,67 ± 2,20*** 7,47 (1,70-11,2) ≤ 0,1 у 0 из 6	3,48 ± 0,95*** 3,91 (2,84-4,17) ≤ 0,1 у 0 из 6	6,98 ± 2,53*** 6,90 (3,09-10,8) ≤ 0,1 у 0 из 4	4,18 ± 1,75** 4,14 (1,83-6,48) ≤ 0,1 у 1 из 4	4,00 ± 1,04*** 4,42 (3,63-5,46) ≤ 0,1 у 0 из 5
Гликемия (в условиях наркоза)	7,30 ± 0,53 7,34 (6,68-7,96)	6,85 ± 0,41 6,64 (6,31-7,40)	6,49 ± 0,58 7,25 (5,61-7,32)	6,42 ± 0,82 6,94 (4,48-8,05)	6,29 ± 0,40 6,14 (5,92-6,52)	7,78 ± 1,00 7,45 (6,73-8,50)	7,48 ± 0,81 7,95 (5,60-8,91)
Коэффициенты корреляции							
Гликоген печени — глюкоза плазмы	+0,21 NS	-0,60 NS	+0,30 NS	+0,90 $p < 0,05$	+0,80 NS	+0,80 NS	+0,10 NS
ТГ печени — ХС печени	+0,77 $p = 0,07$	+0,09 NS	+0,16 NS	+0,60 NS	+0,60 NS	-0,20 NS	-0,60 NS
ТГ печени — ФЛ печени	+0,77 $p = 0,07$	+0,35 NS	-0,20 NS	-0,70 NS	-0,80 NS	+0,20 NS	+0,10 NS
ХС печени — ФЛ печени	+0,54 NS	+0,89 $p = 0,07$	-0,82 $p < 0,05$	-0,90 $p < 0,05$	-0,80 NS	-1,0	-0,30 NS
ТГ печени — ТГ печени	-0,40 NS	-0,05 NS	+0,26 NS	-0,40 NS	-0,80 NS	+0,40 NS	-0,80 NS
ХС печени — ХС ЛПОНП плазмы	0	-0,32 NS	-0,89 $p < 0,05$	0	-0,80 NS	0	+0,40 NS
ХС ЛПОНП — ХС ЛПВП	+0,40 NS	-0,06 NS	+0,03 NS	-0,30 NS	+0,40 NS	-0,20 NS	0

Примечания: * — статистически значимые различия с интактным контролем ($p < 0,05$); ** — статистически значимые различия с интактным контролем ($p < 0,02$); *** — статистически значимые различия с интактным контролем ($p < 0,01$); ТГ — триглицериды; ХС — холестерол; ФЛ — фосфолипиды; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности

50 мг/кг в составе рациона [21], что сопоставимо с поступлением гидроксикоричных кислот в составе дозы экстракта сныти 1 г/кг, как отмечено О.В. Товчигой и др. [18]). Аналогичный механизм присущ метформину, его результатом являются снижение активности ацетил-КоА-карбоксилазы, усиленное окисление жирных кислот и подавление экспрессии ферментов липогенеза, а также белка SRBEP [22]. Такой эффект (не связанный с влиянием на инсулинорезистентность) подтвержден у мышей со стеатогепатитом без диабета [23], в клинике доказана эффективность метформина при неалкогольной жировой болезни печени [24].

Пермиссивного действия БАВ сныти относительно эффектов метформина в условиях данной модели, в отличие от дексаметазонового диабета [3], не регистрировали. Поскольку эффект препаратов сныти *per se* связан с синергидным действием их компонентов, он может затрагивать многие мишени и затруднять выявление взаимодействия с иными молекулами, в том числе метформин, особенно в условиях модели со сложным и многофакторным патогенезом. Кроме того, можно предположить, что в условиях избытка липидов фенольные соединения сныти неоднозначно влияют на процессы ПОЛ, тем более что данные гистологических исследований [25] согласуются с результатами относительно липидного состава печени: не было установлено защитного действия комбинаций на гистоструктуру печени (хотя токсичность также не возрастала).

Представляет также интерес обмен гликогена печени при нарушении обмена липидов. Как видно из табл. 2, у интактных крыс практически полностью исчерпывались запасы гликогена печени (у 83 % животных его содержание было менее 0,1 мг/г ткани), что можно считать типичным в сроки отбора проб, когда синтез гликогена в отсутствие поступления глюкозы из желудочно-кишечного тракта блокирован. При этом положительная корреляция между гликогеном и гликемией ослабевала (см. табл. 2), в группе МП она приобретала противоположную направленность, несмотря на то что содержание гликогена было достоверно выше. Значимых корреляций между гликогеном и ТГ или ХС печени, по нашим результатам, не установлено, что может быть связано со сроками отбора проб. Гликемия в условиях наркоза при этом существенно не изменялась во всех группах.

Тесная связь изменений метаболизма гликогена с накоплением липидов в печени известна и подтверждалась у крыс в условиях высокожировой диеты, когда регистрировали обратную зависимость между содержанием гликогена и ТГ, ассоциированную с инсулинорезистентностью. При этом активация ЛПЛ обеспечивала снижение уровня ТГ и ХС в печени при возрастании уровня гликогена [26]. Метформин, устраняя инсулинорезистентность, нормализуя экспрессию β -субъединицы инсулинового рецептора и сигнальную трансдукцию пути

IRS2/PI3K/Akt, увеличивает образование гликогена в печени и противодействует стеатозу и изменениям гистоструктуры печени у крыс на модели неалкогольной жировой болезни и цирроза печени [27]. Повышение содержания гликогена в печени (см. табл. 2) на фоне метформина проявлялось в наших опытах (отсутствие достоверности различий связано со значительными межиндивидуальными колебаниями показателя). Тенденция к увеличению уровня гликогена наблюдалась и во всех остальных группах леченых животных (см. табл. 2), причем на фоне комбинации метформина с настойкой наблюдали менее выраженные межиндивидуальные колебания, вследствие этого медиана была несколько меньше при более высоком значении Q_{25} , поэтому при отсутствии достоверности межгрупповых различий можно говорить о сохранности влияния метформина на количество гликогена печени на фоне настойки сныти. Поскольку повышение уровня гликогена рассматривается как важный механизм противодействия стеатозу печени, вероятно, что он реализуется у исследуемых препаратов [26, 27]. При этом примечательно, что такой механизм может быть опосредован активацией PPAR α [28], а как было отмечено выше, гидроксикоричные кислоты — одни из основных БАВ сныти — способны активировать этот рецепторный комплекс.

Нарушения углеводного обмена в условиях использованной модели не ограничивались вторичными изменениями вследствие нарушенного метаболизма липидов. Уже через 2 недели введения протамина сульфата крысам в указанных выше дозах (но с большей кратностью в течение суток) развивалась гипергликемия как с повышением базального уровня глюкозы, так и с ее утилизацией в нагрузочном тесте (без изменений уровня эндогенного инсулина), базальная гипергликемия не корректировалась экзогенным инсулином, но устранялась гепарином. Поэтому введение протамина сульфата крысам рассматривается как модель инсулинорезистентности [7]. В опытах на нокаутных мышцах и *in vitro* доказана роль ЛПЛ в поддержании гликемии через регуляцию секреции инсулина и наличие гиперинсулинемии у ЛПЛ-дефицитных животных [29]. В развитии инсулинорезистентности на фоне протамина сульфата, по-видимому, имеет место как прямое угнетение ЛПЛ (что рассмотрено выше), так и инактивация гепарина, усиливающего эффекты инсулина и противодействующего развитию диабета на ряде моделей [7, 16].

Данные табл. 3 подтверждают нарушение толерантности к глюкозе на фоне протамина сульфата: в группе МП гликемия была повышена во все сроки исследования, достигая достоверного уровня различий с данными группы ИК на 120 мин. Закономерно возрастала площадь под гликемическими кривыми и стандартизованный показатель гликемии. Базальный уровень глюкозы в крови повышался незначительно. Экстракт сныти и его комбинация

■ Таблица 3. Влияние препаратов сныти и метформина на результаты теста толерантности к глюкозе у крыс с дислипидемией ($n = 5-7$), $M \pm m$; Q_{50} ($Q_{25}-Q_{75}$)

Показатели	Содержание глюкозы в плазме крови, мМ/л				Площадь под гликемической кривой, мМ·мин/л	Стандартизованный показатель гликемии, ммоль/л
	исходное состояние	30 мин	60 мин	120 мин		
Интактный контроль	4,39 ± 0,37 4,79 (3,53–4,79)	6,25 ± 0,18 6,29 (6,11–6,41)	6,72 ± 0,59 6,40 (6,19–7,70)	4,94 ± 0,50 5,33 (4,50–5,49)	704 ± 41,4 717 (704–728)	5,86 ± 0,35 5,97 (5,87–6,06)
Дислипидемия	5,46 ± 0,25 5,35 (4,96–5,94)	7,17 ± 0,54 7,61 (6,17–8,00)	7,14 ± 0,37 6,46 (6,42–7,90)	6,57 ± 0,56 6,41* (5,83–6,58)	816 ± 24,7 811* (781–827)	6,80 ± 0,21 6,76* (6,50–6,89)
Дислипидемия + метформин 50 мг/кг	5,26 ± 0,42 5,02 (4,57–5,75)	6,50 ± 0,34 6,19 (5,95–7,02)	7,30 ± 0,39 6,99 (6,76–7,49)	6,67 ± 0,27 6,34***&& (6,31–6,93)	802 ± 35,1 766& (743–833)	6,68 ± 0,29 6,38& (6,20–6,94)
Дислипидемия + экстракт сныти 1 г/кг	5,44 ± 0,40 5,39 (4,88–5,95)	8,60 ± 0,89 8,25** (7,21–9,65)	7,86 ± 0,60 7,91 (7,20–8,57)	6,48 ± 0,95 6,93 (5,46–7,95)	888 ± 62,2 834* (817–905)	7,40 ± 0,52 6,95** (6,81–7,54)
Дислипидемия + настойка сныти 1 мл/кг	5,79 ± 0,30** 5,74 (5,73–6,05)	7,37 ± 0,48 7,92 (6,82–8,12)	6,52 ± 0,54 6,99 (6,37–7,20)	6,25 ± 0,17 6,08*& (6,08–6,24)	789 ± 27,0 788*& (733–818)	6,57 ± 0,23 6,56*& (6,10–6,81)
Дислипидемия + метформин + экстракт сныти	5,44 ± 0,25 5,67** (5,57–5,74)	7,25 ± 0,79 7,67& (6,69–8,62)	6,52 ± 0,29 6,36& (6,08–6,61)	6,24 ± 0,34 6,55*& (5,87–6,73)	780 ± 27,8 787& (749–836)	6,50 ± 0,23 6,56& (6,24–6,96)
Дислипидемия + метформин + настойка сныти	5,77 ± 0,43 5,76* (5,06–5,81)	5,94 ± 0,66 6,19 (5,60–6,85)	6,42 ± 0,27 6,20 (6,05–6,81)	5,09 ± 0,18 5,19## (4,77–5,43)	706 ± 32,6 700# (670–720)	5,89 ± 0,27 5,83# (5,58–6,00)

Примечания: * — статистически значимые различия с интактным контролем ($p < 0,05$); ** — статистически значимые различия с интактным контролем ($p < 0,02$); *** — статистически значимые различия с интактным контролем ($p < 0,01$); # — статистически значимые различия с группой модельной патологии ($p < 0,05$); ## — статистически значимые различия с группой модельной патологии ($p < 0,02$); & — статистически значимые различия с группой животных, получавших метформин и настойку ($p < 0,05$); && — статистически значимые различия с группой животных, получавших метформин и настойку ($p < 0,01$)

с метформином не приводили к нормализации исследованных показателей, что было ожидаемым с учетом его слабовыраженного влияния на углеводный обмен на других моделях [5]. Достоверного снижения гликемии по сравнению с показателями группы МП не обеспечивали ни метформин, ни настойка сныти *per se*. Однако при их сочетанном введении наблюдали уменьшение гликемии, особенно выраженное на 120-й минуте теста, этот показатель, а также площадь под гликемической кривой и стандартизованный показатель гликемии практически не отличались от таковых в группе ИК. Аналогичные закономерности в действии изучаемой комбинации наблюдали у крыс с дексаметазоновым диабетом [3], хотя в этом случае прослеживалась четкая тенденция к снижению базальной гликемии, чего не наблюдали на фоне дислипидемии и протамина. Поскольку достоверный эффект как настойки, так и метформина *per se* отсутствовал, действие комбинации можно охарактеризовать не как синергизм в его классическом понимании, но как перmissive действие БАВ сныти, позволяющее реализовать эффект метформина в более низкой дозе. Взаимодействие растительных БАВ и противодиабетических препаратов на уровне механизмов изучено плохо. Есть данные о синергидном эффекте хлорогеновой, а также феруловой кислоты и метформина на захват глюкозы мышцами, причем действие кислот реализуется через различные относительно PI-3-киназы механизмы [30]. Возможно, что такие закономерности отмечались в реализации влияния исследуемой комбинации на обмен глюкозы, тогда как на уровне печени синергидное влияние на данной модели не проявлялось.

Выводы

1. Введение крысам протамин сульфата (10 мг/кг в сутки внутримышечно) на фоне атерогенного рациона с дополнительным введением холестерина приводит к выраженному возрастанию содержания холестерина и триглицеридов при уменьшении уровня фосфолипидов в печени. Экстракт и настойка сныти обыкновенной (1 г/кг и 1 мл/кг соответственно внутривенно), метформин (50 мг/кг внутривенно), а также комбинации метформина и препаратов сныти достоверно нормализуют липидный состав печени, проявляют тенденцию к повышению уровня гликогена печени, при сочетанном применении их эффективность не изменяется.
2. В условиях описанной модели нарушается липидный состав плазмы крови с повышением концентрации триглицеридов и холестерина (как ЛПОНП, так и ЛПВП), исследуемые препараты существенно не изменяют эти показатели.
3. В условиях описанной модели нарушается толерантность к глюкозе с достоверным увеличением

площади под гликемическими кривыми. Настойка сныти и метформин при сочетанном применении, но не *per se* полностью восстанавливают этот показатель, что подтверждает перmissive действие БАВ настойки на эффект метформина.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rojas LB, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5:6. doi: 10.1186/1758-5996-5-6.
2. Rehman SU, Choi MS, Choe K, Yoo HH. Interactions between herbs and antidiabetics: an overview of the mechanisms, evidence, importance, and management. *Arch Pharm Res.* 2015;38:1281-1298. doi: 10.1007/s12272-014-0517-z.
3. Tovchiga OV. The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) tincture and metformin on the carbohydrate and lipid metabolism in dexamethasone-treated rats. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16:235. doi: 10.1186/s12906-016-1221-y.
4. Койро О.О. Роль біологічно активних речовин яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) у нефропротекторній, гепатопротекторній та гіпоурікемічній дії: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Харьков, 2014. – 20 с. [Koyro OO. Role of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) biologically active substances in nephroprotective, hepatoprotective and hypouricemic activity. *Extend. abstr. of candidate's thesis.* Kharkiv; 2014. 20 p. (In Ukrain.)]
5. Tovchiga O. Effects of *Aegopodium podagraria* preparations on the metabolic disorders induced in rats by excess fructose combined with hydrochlorothiazide: the relationship between influence on electrolyte and carbohydrate metabolism *Int J Biochem Res Rev.* 2014;4(4):80-98. doi:10.9734/IJBCRR/2014/7201.
6. Котюжинская С.Г. Особенности состояния липид-транспортной системы при экспериментальной гипогепаринемии // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013. – Т. 8. – № 3. – С. 44–49. [Kotjuzhinskaya S. Features of the state of lipid transport system with experimental hypoheparinemia. *Zahalna patolohiia ta patolohichna fiziolohiia.* 2013;8(3):44-49. (In Russ.)]
7. Ульянов А.М., Тарасов Ю.А. Инсулярная система животных при хроническом дефиците гепарина // Вопросы медицинской химии. – 2000. – Т. 46. – № 2. – С. 149–154. [Uljanov AM, Tarasov YuA. The insular system of rats exposed to chronic heparin deficiency. *Voprosy medicinskoj himii.* 2000;46(2):149-154. (In Russ.)]
8. Xu J, Gao H, Zhang L, et al. A combination of flaxseed oil and astaxanthin alleviates atherosclerosis risk factors in high fat diet fed rats. *Lipids Health Dis.* 2014;13:63. doi: 10.1186/1476-511X-13-63.
9. Штрыголь С.Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах. – Харьков: Авеста-ВЛТ, 2007. – С. 219. [Shtrygol' SYu. Pharmacological effects modulation by different salt regimens. Kharkiv; 2009. P. 219. (In Russ.)]

10. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанов. – Київ: Здоров'я, 2001. – 528 с. [Stefanov OV. (ed.). Preclinical studies of drugs. Kiev; 2001. 528 p. (In Ukrain.)]
11. Осадчая Л.М. Методы изучения состава и метаболизма липидов тканей // Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. – 272 с. [Prochorova MI (ed.). The methods of biochemical investigations. Leningrad; 1982. 272 p. (In Russ.)]
12. Benavides A, Siches M, Llobera M. Circadian rhythms of lipoprotein lipase and hepatic lipase activities in intermediate metabolism of adult rat. *Am J Physiol*. 1998;275: R811-R817.
13. Камышников В.С. Справочник по клиническо-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. Т. 1. – Минск: Беларусь, 2002. – 495 с.; Т. 2. – 2002. – 463 с. [Kamyshnikov VS. Handbook of clinical and biochemical laboratory diagnostics. Minsk; 2000. In 2 vol.; 2002. (In Russ.)]
14. Hultin M, Olivecrona G, Olivecrona T. Effect of protamine on lipoprotein lipase and hepatic lipase in rats. *Biochem J*. 1994;304:959-966. doi: 10.1042/bj3040959.
15. Марри Р, Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. – М.: Мир, 1993. – Т. 1. – 384 с. [Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Biochemistry (russ. transl.). Moscow; 1993. (In Russ.)]
16. Гоженко А.И., Котюжинская С.Г. Липопротеинлипаза в патологии липидного обмена // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2011. – № 2(24). – С. 8–11. [Gozhenko AI, Kotjuzhinskaya SG. Lipoprotein lipase in pathology of lipid exchange. *Aktual'nye problemy transportnoj mediciny*. 2011;2(24):8-11. (In Russ.)]
17. Ohira M, Miyashita Y, Ebisuno M, et al. Effect of metformin on serum lipoprotein lipase mass levels and LDL particle size in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(1):34-41. doi: 10.1016/j.diabres.2007.02.012.
18. Товчига О.В., Горбач Т.В., Штриголь С.Ю., Степанова С.І. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria L.*) на показники ліпідного обміну у щурів на тлі одноразового введення етанолу // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 4–5(45). – С. 87–96. [Tovchiga OV, Gorbach TV, Shtrygol' SYu, Stepanova SI. The influence of gout weed (*Aegopodium podagraria L.*) preparations on the lipid metabolism in rats treated with a single dose of ethanol. *Farmakologhiia ta likarska toksykologhiia*. 2015;4-5(45):87-96. (In Ukrain.)]
19. Yu CH, Dai XY, Chen Q, et al. Hypolipidemic and antioxidant activities of polysaccharides from *Rosae Laevigatae Fructus* in rats. *Carbohydr Polym*. 2013;94(1):56-62. doi: 10.1016/j.carbpol.2013.01.006.
20. Alam MA, Subhan N, Hossain H, et al. Hydroxycinnamic acid derivatives: a potential class of natural compounds for the management of lipid metabolism and obesity. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:27. doi: 10.1186/s12986-016-0080-3.
21. Sudeep HV, Venkatakrishna K, Dipak Patel, Shyamprasad K. Biomechanism of chlorogenic acid complex mediated plasma free fatty acid metabolism in rat liver. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16:274. doi: 10.1186/s12906-016-1258-y.
22. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001;108:1167-1174. doi: 10.1172/JCI13505.
23. Kita Y, Takamura T, Misu H, et al. Metformin prevents and reverses inflammation in a non-diabetic mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *PLoS ONE* 2012;7(9):e43056. doi: 10.1371/journal.pone.0043056.
24. Garinis GA, Fruci B, Mazza A, et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34:1255-1264. doi: 10.1038/ijo.2010.40.
25. Товчига О.В., Савенко П.В., Синиця В.О., та ін. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria L.*) та метформіну на гістоструктуру внутрішніх органів у щурів із дисліпідемією // Український біофармацевтичний журнал. – 2017. – № 1. [Tovchiga OV, Savenko PV, Synytsia VO, et al. The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria L.*) tincture and metformin on the histopathological changes of the internal organs in dyslipidemic rats. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*. 2017;1. (In Ukrain.)]
26. Kusunoki M, Tsutsumi K, Hara T, et al. Correlation between lipid and glycogen contents in liver and insulin resistance in high-fat-fed rats treated with the lipoprotein lipase activator NO-1886. *Metabolism*. 2002;51(6):792-795. doi: 10.1053/meta.2002.32732.
27. Xu H, Zhou Y, Liu Y, et al. Metformin improves hepatic IRS2/PI3K/Akt signalling in insulin-resistant rats of NASH and cirrosis. *J Endocrinol*. 2016;229(2):133-144. doi: 10.1530/JOE-15-0409.
28. Gu J, Zhang Y, Xu D, et al. Ethanol-induced hepatic steatosis is modulated by glycogen level in the liver. *J Lipid Res*. 2015;56:1329-1339. doi: 10.1194/jlr.M056978.
29. Marshall BA, Tordjman K, Host HH, et al. Relative hypoglycemia and hyperinsulinemia in mice with heterozygous lipoprotein lipase (LPL) deficiency. Islet LPL regulates insulin secretion. *J Biol Chem*. 1999;274(39):27426-27432.
30. Prabhakar PK, Doble M. Synergistic effect of phytochemicals in combination with hypoglycemic drugs on glucose uptake in myotubes. *Phytomedicine*. 2009;16:1119-1126. doi: 10.1016/j.phymed.2009.05.021.

◆ Информация об авторах

Ольга Владимировна Товчига — канд. фарм. наук, доцент, докторант кафедры фармакологии Национального фармацевтического университета, Харьков, Украина.
E-mail: olga_234@mail.ru.

◆ Information about the authors

Olga V. Tovchiga — PhD (pharmacology, pharmaceutical sciences); postdoctorate researcher of the department of pharmacology, National University of Pharmacy, Ukraine, Kharkiv.
Email: olga_234@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Татьяна Викторовна Горбач — канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры биохимии Харьковского национального медицинского университета, Украина. E-mail: biochemistry-2012@i.ua.

Сергей Юрьевич Штрыгол — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Национального фармацевтического университета, Харьков, Украина. E-mail: shtrygol@mail.ru; farmacol@nuph.edu.ua.

Мария Витальевна Мищенко — студентка 4-го курса Национального фармацевтического университета, участник студенческого научного общества кафедры фармакологии, Харьков, Украина. E-mail: farmacol@nuph.edu.ua.

Светлана Ивановна Степанова — канд. фарм. наук, доцент, доцент кафедры нутрициологии и фармацевтической броматологии Национального фармацевтического университета, Харьков, Украина. E-mail: nutriciologia@rambler.ru.

Андрей Викторович Таран — канд. фарм. наук, доцент, доцент кафедры фармакологии Национального фармацевтического университета, Харьков, Украина. E-mail: farmacol@nuph.edu.ua.

◆ Information about the authors

Tatiana V. Gorbach — PhD (biochemistry); associate professor of the department of biochemistry, Kharkiv National Medical University, Ukraine, Kharkiv. E-mail: biochemistry-2012@i.ua.

Sergei Y. Shtrygol' — Prof., Dr. of Medicine; head of the department of pharmacology, National University of Pharmacy, 61002, Ukraine, Kharkiv. E-mail: shtrygol@mail.ru; farmacol@nuph.edu.ua.

Maria V. Mishchenko — student of the 4th course, National University of Pharmacy, the member of the student scientific society of the department of pharmacology, Ukraine, Kharkiv. E-mail: farmacol@nuph.edu.ua.

Svetlana I. Stepanova — PhD (pharmacognosy, pharmaceutical chemistry); associate professor of the department of nutriciology and pharmaceutical bromatology, National University of Pharmacy, Ukraine, Kharkiv. E-mail: nutriciologia@rambler.ru.

Andrei V. Taran — PhD (pharmacology, pharmaceutical sciences); associate professor of the department of pharmacology, National University of Pharmacy, Ukraine, Kharkiv. E-mail: farmacol@nuph.edu.ua.