

УДК 615.322.07:615.252.347.7:582.991.1:581.45

Світлана МАРЧИШИН

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (svitlanafarm@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-9585-1251

SCOPUS: 57410602600

Надія ПАСЕЧКО

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (pasyechko@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-2081-4269

SCOPUS: 6504311065

Людмила СЛОБОДЯНЮК

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (husaklv@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-0400-1305

SCOPUS: 57211311669

Лілія БУДНЯК

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (stoyko_li@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4869-1344

SCOPUS: 57211323941

Галина КОЗИР

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (kozyr@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4466-5157

SCOPUS: 57221946034

Алла ХОМІЦЬКА

кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішньої медицини № 1, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (chonka_allya@ukr.net)

ORCID: 0009-0007-4654-3088

Бібліографічний опис статті: Марчишин С., Пасечко Н., Слободянюк Л., Будняк Л., Козир Г., Хоміцька А. (2023). Дослідження цукрознижувальної активності сухого екстракту з листків стевії медоносної. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 48–56, doi: 10.32782/2522-9680-2023-4-48

ДОСЛІДЖЕННЯ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТКІВ СТЕВІЇ МЕДОНОСНОЇ

Актуальність. Цукровий діабет є серйозною медико-соціальною проблемою, яка швидко набуває актуальності в сучасному суспільстві. За даними Міжнародної діабетичної федерації, поширеність цього захворювання набуває епідемічного характеру, зачіпаючи значну частину населення світу. Сучасною стратегією лікування хворих повинно бути вміле поєднання застосуванням синтетичних лікарських засобів на засадах доказової медицини з лікарськими засобами рослинного чи біологічного походження.

Сьогодні ведеться пошук та дослідження нових лікарських рослин, які б виявляли гіпоглікемічну дію. Однією з таких рослин є вид родини Asteraceae – стевія медоносна (*Stevia rebaudiana* (Bertoni) Hemsley).

Мета дослідження – за умов експериментального цукрового діабету дослідити цукрознижувальний вплив сухого екстракту з листків стевиї медоносної (СЕС) та порівняти його ефективність із дією препаратів порівняння – метформіну та збору «Арфазетин».

Матеріали та методи дослідження. Матеріалом для дослідження був СЕС. Гіпоглікемічну дію СЕС у дозах 50, 100, 150, 200, 250, 300 та 400 мг/кг досліджували на моделі гострої гіперглікемії на 56 білих нелінійних самицях щурів. Гостру гіперглікемію викликали внутрішньочеревним введенням 40 %-го розчину глюкози в дозі 2 г/кг. Концентрацію глюкози в крові визначали електрохімічним методом за допомогою тест-смужок та глюкометра фірми BIONIME серії Rightest GM 550 (Швейцарія). Умовно ефективну дозу СЕС визначали графічним способом за методом Я. І. Хаджая, який заснований на лінійній залежності прояву ефекту від досліджуваних доз.

Гіпоглікемічну дію СЕС і референс-препаратів досліджували на моделі первинної інсулінорезистентності (дексаметазонової гіперглікемії) у щурів, яку викликали підшкірним введенням дексаметазону (KRKA, Словенія) у дозі 0,125 мг/кг протягом 14 днів. Як препарати порівняння використовували метформін у вигляді таблеток «Діаформін» (в/плів. обол. по 1000 мг № 60 АТ «Фармак») у дозі 100 мг/кг та офіційний рослинний збір «Арфазетин» (ПРАТ «Віола», Україна) у дозі 9 мл/кг.

Вміст глюкози в крові визначали за допомогою глюкометра натще на 1-шу, 7-му та 14-ту добу експерименту.

Результати дослідження та їх обговорення. СЕС після внутрішньощудкового введення на моделі гострої гіперглікемії проявляв дозозалежну гіпоглікемічну дію. Умовно ефективна доза для СЕС становила 250 мг/кг. У цій дозі досліджувана гіпоглікемічна активність через 1 год була 28,6 %, через 2 год – 20,9 %.

Гіпоглікемічну дію СЕС досліджували також на моделі первинної інсулінорезистентності. Введення дексаметазону в дозі 0,125 мг/кг протягом 14 днів викликало зменшення маси тіла тварин і зменшення коефіцієнта маси підшлункової залози. Щури, які на фоні КП отримували препарат порівняння метформін, мали найменшу втрату середньої маси тіла (5,5 %). Найменший ступінь активності показав відвар референс-препарату – збору «Арфазетин» (10,1 %). Також результати дослідження гіпоглікемічної дії показали, що введення дексаметазону (КП) викликає у щурів підвищення контролю (ІК) базального рівня глюкози як на 7-му ($6,04 \pm 0,21$ ммоль/л), так і на 14-ту добу ($6,43 \pm 0,1$ ммоль/л) відносно вихідного рівня, що становив $4,59 \pm 0,13$ ммоль/л. У щурів, які на фоні підшкірного введення дексаметазону отримували водний розчин СЕС у дозі 250 мг/кг перорально, рівень глікемії до кінця експерименту порівняно з показниками КП (7-ма доба – 31,8 %, 14-та доба – 40,2 %) був нижчий як на 7-му (13,6 %), так і на 14-ту добу (32,4 %), що характеризувало позитивний вплив досліджуваної субстанції на вуглеводний обмін за умов моделювання патологічного стану.

Висновок. В експерименті на щурах із «глюкозним навантаженням» встановлена ефективна гіпоглікемічна доза СЕС – 250 мг/кг, що була використана в дослідженні гіпоглікемічної активності досліджуваного екстракту на моделі дексаметазонової гіперглікемії. Застосування СЕС сприяє достовірному підвищенню толерантності до глюкози в експерименті на щурах за моделювання хронічної дексаметазонової гіперглікемії.

Ключові слова: цукровий діабет, гіпоглікемічна активність, метаболічний синдром, стевиї медоносна, *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Hemsley), сухий екстракт, листки.

Svitlana MARCHYSHYN

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy with Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (svitlanafarm@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-9585-1251

SCOPUS: 6507637943

Nadiya PASYECHKO

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (pasyechko@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-2081-4269

SCOPUS: 6504311065

Liudmyla SLOBODIANIUK

PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pharmacognosy with Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (husaklv@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-0400-1305

SCOPUS: 57211311669

Liliia BUDNIAK

PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (stoyko_li@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4869-1344

SCOPUS: 57211323941

Galyna KOZYR

PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Maidan Voli, 1, Ukraine, 46001 (kozyr@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4466-5157

SCOPUS: 57221946034

Alla KHOMITSKA

Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Internal Medicine № 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (chonka_allya@ukr.net)

ORCID: 0009-0007-4654-3088

To cite this article: Marchyshyn S., Pasyechko N., Slobodianiuk L., Budniak L., Kozyr G., Khomitska A. (2023). Doslidzhennia tsukroznyzhuvalnoi aktyvnosti sukhoho ekstraktu z lystkiv stevii medonosnoi [Study of sugar-lowering activity of dry extract from stevia leaves]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 48–56, doi: 10.32782/2522-9680-2023-4-48

STUDY OF SUGAR-LOWERING ACTIVITY OF DRY EXTRACT FROM STEVIA LEAVES

Topicality. Diabetes mellitus is a serious medical and social problem, with rapidly gaining relevance in modern society. According to the International Diabetes Federation, the prevalence of this disease is becoming epidemic, affecting a large part of the world's population. A modern strategy for the treatment of patients should be a skillful combination of the use of synthetic drugs on the basis of evidence-based medicine with drugs of plant or biological origin.

Today, the search and research of new medicinal plants, which would show a hypoglycemic effect, is underway. One of these plants is a species of the Asteraceae family – *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Hemsley.

The aim of the study is to investigate the hypoglycemic effect of the dry extract from the leaves of *stevia rebaudiana* under the conditions of experimental diabetes and to compare its effectiveness with the action of the comparison drugs – metformin and the collection “Arfazetin”.

The materials and methods. The material for the study was stevia leaf extract. The hypoglycemic effect of stevia leaf extract in doses of 50, 100, 150, 200, 250, 300 and 400 mg/kg was studied in the model of acute hyperglycemia in 56 white non-linear female rats. Acute hyperglycemia was induced by intraperitoneal injection of 40 % glucose solution at a dose of 2 g/kg. The concentration of glucose in the blood was determined by the electrochemical method using test strips and a glucometer of the company “BIONIME” of the Righthest GM 550 series (Switzerland). The conditionally effective dose of stevia leaf extract was determined graphically according to the method of Ya.I. Hajaya.

The hypoglycemic effect of stevia leaf extract and reference drugs was studied on the model of primary insulin resistance (dexamethasone hyperglycemia) in rats, which was induced by subcutaneous injection of dexamethasone (KRKA, Slovenia) at a dose of 0.125 mg/kg for 14 days. Metformin in the form of “Diaformin” tablets (intravenously, 1000 mg No. 60 of JSC “Farmak”) in a dose of 100 mg/kg and official herbal collection “Arfazetin” (PJSC “Viola”, Ukraine) were used as comparison drugs. dose of 9 ml/kg.

Glucose content in the blood was determined using a fasting glucometer on the 1st, 7th and 14th days of the experiment.

The results and their discussion. Administered of stevia leaf extract intragastrically in the model of acute hyperglycemia showed a dose-dependent hypoglycemic effect. Conditionally effective dose for stevia leaf extract was 250 mg/kg. In this dose, the studied hypoglycemic activity after 1 hour was 28.6 %, after 2 hours – 20.9 %.

The hypoglycemic effect of stevia leaf extract was also studied on the model of primary insulin resistance. Administration of dexamethasone at a dose of 0.125 mg/kg for 14 days caused a decrease in the body weight of animals and a decrease in the pancreatic mass coefficient. Rats that received the comparison drug metformin on the background of administration of dexamethasone had the least loss of average body weight (5.5 %). The lowest degree of activity was shown by the decoction of the reference preparation – Arfazetin collection (10.1 %). Also, the results of the study of the hypoglycemic effect showed that the administration of dexamethasone causes an increase in rats relative to the control of the basal glucose level both on the 7th (6.04 ± 0.21 mmol/l) and on the 14th day (6.43 ± 0.17 mmol/l) relative to the initial level, which was 4.59 ± 0.13 mmol/l. In rats that received an aqueous solution of stevia leaf extract at a dose of 250 mg/kg orally against the background of subcutaneous administration of dexamethasone, the level of glycemia by the end of the experiment was lower compared to the control indicators (day 7 – 31.8 %, day 14 – 40.2 %), both on the 7th (13.6 %) and on the 14th day (32.4 %), which characterized the positive effect of the studied substance on carbohydrate metabolism under the conditions of modeling a pathological condition.

Conclusion. In the experiment on rats with a “glucose load”, an effective hypoglycemic dose of stevia leaf extract was established – 250 mg/kg, which was used in the study of the hypoglycemic activity of the studied extract on the model of dexamethasone hyperglycemia. The use of stevia leaf extract contributes to a reliable increase in glucose tolerance in an experiment on rats in the simulation of chronic dexamethasone hyperglycemia.

Key words: diabetes, hypoglycemic activity, metabolic syndrome, honey stevia, *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Hemsley, dry extract, leaves.

Вступ. Актуальність. Проблема профілактики та лікування хворих на цукровий діабет (ЦД) останніми роками набуває неабиякої актуальності.

ЦД є складною медико-соціальною проблемою сучасного суспільства, і не лише державного, але й міжнародного значення, тому що посідає третє місце у світі після серцево-судинних і онкологічних захво-

рювань. Медико-соціальне значення ЦД визначається розвитком важких ускладнень – мікроангіопатій (ретинопатія, нефропатія), макроангіопатій (інфаркт міокарда, інсульт, цереброваскулярна хвороба), нейропатій, які істотно знижують якість і тривалість життя хворих (Standards of Medical Care in Diabetes – 2017; Harding, 2019, Savych, 2020; Pankiv, 2020).

Дані Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF) 2021 року свідчать, що кожна десята доросла людина у світі, тобто 537 млн людей хворіють сьогодні на ЦД і, за її прогнозами, до 2040 року кількість таких хворих досягне 625 млн, у 2045 році – 783 млн осіб. Поширеність ЦД у XXI ст. набула характеру епідемії. Чисельність хворих збільшується переважно внаслідок хворих на ЦД 2-го типу, які сьогодні становлять 85–90 % від загальної кількості хворих. Цей тип ЦД діагностується в 10 разів частіше, ніж ЦД1 (Standards of Medical Care in Diabetes – 2017; Harding, 2019; Savych, 2020; Pankiv, 2020; International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas 2019; Sokolova, 2021).

Крім цього, на цей час встановлено, що 541 млн дорослих людей у світі страждають від порушення толерантності до глюкози, що є типовим симптомом переддіабету, стану, коли в організмі дещо підвищується рівень глюкози в крові, і що є проміжною ланкою між нормальним метаболізмом глюкози та ЦД (Sokolova, 2021; Sokolova, 2022; Li, 2022; Sokolova, 2022).

Лікування ЦД синтетичними препаратами дає істотні терапевтичні результати, зменшує ризик діабетичних ускладнень. Проте на етапі переддіабету, коли порушення вуглеводного обміну є незначно вираженим, можна керуватися рекомендаційним документом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) «Стратегія ВООЗ в галузі народної медицини на 2014–2023 рр.». Відповідно до цих рекомендацій, сучасною стратегією лікування хворих повинно бути вмiле поєднання застосування синтетичних лікарських засобів на засадах доказової медицини, з лікарськими засобами рослинного чи біологічного походження (Волошин, 2019; World Health Organization (WHO). WHO Traditional Medicine Strategy 2014–2023, 2013). Препарати з лікарських рослин не є альтернативою до застосування синтетичних цукрознижувальних препаратів та інсуліну, але вони здатні проявити істотну підтримку стандартному способу лікування на всіх стадіях захворювання, дають змогу зменшити дозу синтетичних лікарських засобів, а на ранніх етапах можуть замінити традиційне лікування в разі легкого перебігу ЦД 2-го типу (Voloshyn, 2019; Lukashiv, 2018; Vlasenko, 2021).

Лікарські рослини, які містять широкий спектр біологічно активних речовин, мають здатність проявляти полівалентну й багатофакторну дію, зокрема впливати на різні ланки розвитку ЦД та його ускладнень. Це дає змогу одночасно вирішувати декілька завдань у лікуванні зазначеного контингенту хворих за мінімального ризику ускладнень токсичного чи

алергічного характеру. Основними механізмами протидіабетичної дії лікарських рослин є: підвищення кількості інсулінових рецепторів або посилення їхньої чутливості до інсуліну; покращення засвоєння глюкози тканинами і органами; стимуляція β-клітин панкреатичних острівців, що синтезують інсулін; інгібування гормонів, які підвищують рівень глюкози в крові; зменшення утилізації глікогену та кількості вільних радикалів, інгібування надмірної ліпопероксидації і корекція метаболічних порушень ліпідного та білкового обміну (Li, 2004).

У традиційній і доказовій медицині є численні дані про використання лікарських рослин для лікування хворих на ЦД. Нині відомо близько 200 рослин, які виявляють антидіабетичний ефект (Horbulinska, 2016; Harnyk, 2017; Tsal, 2018; Marchyshyn, 2018; Zagayko, 2017; Savych, 2020; Marchyshyn, 2021).

Конкретні механізми гіпоглікемічної дії окремих рослин і фітопрепаратів вивчено недостатньо. Антидіабетична активність рослин зумовлена наявністю в них таких біологічно активних речовин, як вітаміни, ферменти, полісахариди (інулін, стахіоза), макро- і мікроелементів, ефірних олій, сполук фенольної природи й інших (Savych, 2020; Sokolova, 2022; Voloshyn, 2019; Savych, 2021). Сьогодні ведеться пошук і дослідження нових лікарських рослин, які б виявляли гіпоглікемічну дію.

Однією з таких рослин є маловивчений вид родини *Asteraceae* стевія медоносна (*Stevia rebaudiana* (Bertoni) Hemsley) – натуральний низькокалорійний замітник цукру із широким спектром лікувально-профілактичних властивостей (Bugaj, 2013; Artoni, 2010). Сьогодні стевія належить до числа перспективних культур, які викликають інтерес як джерела біологічно активних речовин із багатофункціональною активністю, у тому числі цукрознижувальною (Marchyshyn, 2018; Kaushik, 2010).

Мета наших досліджень полягала в тому, щоб за умов експериментального цукрового діабету дослідити цукрознижувальний вплив сухого екстракту з листків стевії та порівняти його ефективність із дією препаратів порівняння – метформіну та збору «Арфазетин».

Матеріали та методи дослідження. Матеріалом для дослідження був сухий екстракт із листків стевії, одержаний на кафедрі управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України під керівництвом доцента М. М. Васенди (патент 123718, 2018).

Екстракт листків стевії – сухий порошок темно-коричневого кольору із зеленуватим відтінком, зі

специфічним запахом, солодкий на смак, розчинний у холодній воді, малорозчинний у 96 %-му етанолі.

Дослідження гіпоглікемічної дії сухого екстракту з листків стевії (СЕС) на моделі гострої гіперглікемії виконано на 56 білих нелінійних самицях щурів масою 250–295 г. Гостру гіперглікемію викликали внутрішньочеревним введенням 40 %-го розчину глюкози в дозі 2 г/кг. Концентрацію глюкози в крові визначали електрохімічним методом за допомогою тест-смужок і глюкометра фірми *BIONIME* серії *Righest GM 550* (Швейцарія), відкаліброваного за плазмою капілярної крові (норма глюкози на рівні 3,5–5,5 ммоль/л).

Щури були поділені на дві групи: I група (7 щурів) – інтактні тварини (ІК), тваринам II групи (49 щурів) внутрішньошлунково вводили екстракт стевії у дозах 50, 100, 150, 200, 250, 300 та 400 мг/кг.

Щури перед проведенням експерименту голодували з вільним доступом до води протягом 18 год. Кожна доза досліджувалася на 7 тваринах. У щурів усіх груп із хвоста за допомогою ланцетного пристрою отримували капілярну кров для визначення рівня глюкози – вихідного та через 1, 2, 4 та 6 год після «глюкозного навантаження». Визначали умовно ефективну дозу (збільшення якої не супроводжувалося зростанням гіпоглікемічного ефекту) графічним способом за методом Я. І. Хаджая, який заснований на лінійній залежності прояву ефекту від досліджуваних доз (Rybak, 2013).

Оцінка гіпоглікемічної дії СЕС і референс-препаратів досліджували на моделі первинної інсулінорезистентності (дексаметазонової гіперглікемії) у щурів, яку викликали підшкірним введенням дексаметазону (KRKA, Slovenia) у дозі 0,125 мг/кг протягом 14 днів.

У досліді використано 14 щурів, яким вводили СЕС у дозі 250 мг/кг внутрішньошлунково 1 раз на добу щодня, починаючи з 1-го дня введення глюкокортикоїда (Marchyshyn, 2021; Rybak 2013; Marchyshyn, 2015). Як препарати порівняння використовували метформін у вигляді таблеток «Діаформін» (в/плів. обол. по 1000 мг № 60 АТ «Фармак») та офіційний рослинний збір «Арфазетин» (ПрАТ «Віола», Україна) у дозі 9 мл/кг, які вводили в аналогічних режимах.

Вміст глюкози в крові визначали за допомогою глюкометра 1 раз на добу натще (вихідний рівень, до введення дексаметазону), а також на 7-му та 14-ту добу експерименту аналогічно.

Сироватку крові виділяли за стандартною методикою (патент України на винахід № 58110А) шляхом центрифугування крові за 1500 об/хв протягом

20 хв. Аліквоти сироватки крові відбирали в мікропробірки Eppendorf і до проведення аналізу зберігали за температури 20 °С.

Одержані експериментальні дані статистично обробляли методами варіаційної статистики. Статистичні висновки для порівняння рядів експериментальних даних одержували на основі дисперсійного аналізу на рівні значущості $p < 0,05$ за допомогою програми *STATISTICA*, v. 8,0.

Для даних, що не підлягають нормальному розподілу, використовували непараметричні методи: визначали медіану, верхній і нижній квартилі; оцінку статистичної значущості розбіжностей між вибірками проводили за непараметричним критерієм Мана – Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення. Одержані результати свідчили, що СЕС у разі внутрішньо-шлункового введенні на моделі гострої гіперглікемії проявляв дозозалежну цукрознижувальну дію (рис. 1 і табл. 1).

Результати експерименту показали, що СЕС проявляв виражену гіпоглікемічну дію, особливо у вищих дозах. У дозі 400 мг/кг він показав активність, яка становила 39,03 %. Найменшу гіпоглікемічну активність проявляв СЕС через 1 год після введення глюкози в дозі 50 мг/кг, і вона становила 10,6 %. Через 2 год після введення глюкози гіпоглікемічна активність була також найвища в дозі 400 мг/кг і становила в середньому 28,5 %.

Умовно ефективна доза для СЕС становила 250 мг/кг. У цій дозі досліджувана гіпоглікемічна активність через 1 год була 28,6 %, через 2 год – 20,9 %.

Таким чином, результати дослідження показали, що СЕС проявляє виражені гіпоглікемічні властивості та може бути рекомендований для подальших поглиблених досліджень як гіпоглікемічний засіб у дозі 250 мг/кг, що встановлена як середня ефективна доза.

Наступний етап дослідження гіпоглікемічної дії досліджуваного СЕС проведено на моделі первинної інсулінорезистентності (дексаметазонової гіперглікемії), яку викликали підшкірним введенням дексаметазону (KRKA, Slovenia) 0,125 мг/кг протягом 14 днів.

Із джерел літератури відомо, що надмірні дози глюкокортикостероїдів можуть призводити до порушень секреторної функції панкреатичних β -клітин і розвитку інсулінорезистентності. В експериментальних тварин відмічається порушення толерантності до глюкози та зниження чутливості периферичних тканин до дії інсуліну. Діабет, викликаний введенням дексаметазону, дає змогу відтворити

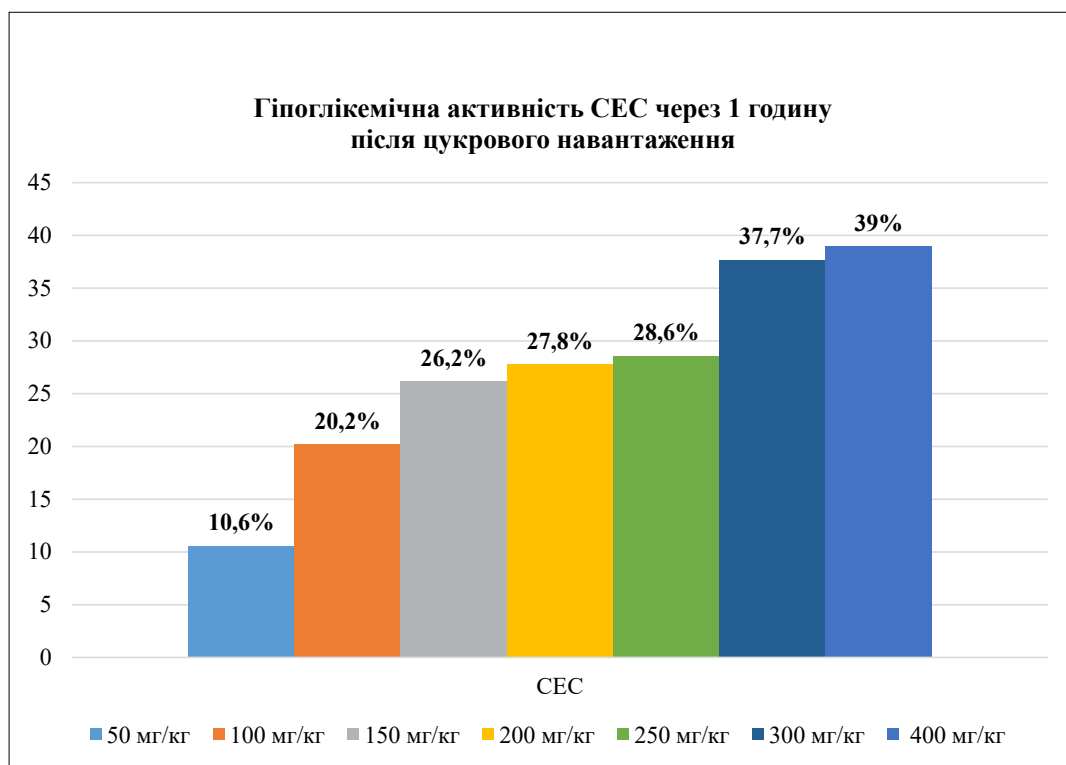


Рис. 1. Діаграма гіпоглікемічної активності сухого екстракту з листків стевії через 1 год після цукрового навантаження

Таблиця 1

Вміст глюкози в крові у щурів із гострою гіперглікемією на тлі введення екстракту з листків стевії (M ± m, n = 7)

СЕС, доза	Вихідний рівень глікемії, ммоль/л	Через 1 год	% зниження глікемії відносно контролю	Через 2 год	% зниження глікемії відносно контролю
Контроль	3,66 ± 0,19	16,21 ± 0,89	0 %	9,17 ± 0,37	0 %
50 мг/кг	3,64 ± 0,18	14,74 ± 0,46	-10,6 %	8,66 ± 0,44	-10,0 %
100 мг/кг	3,61 ± 0,17	13,41 ± 0,38	-20,2 %	8,21 ± 0,48	-16,8 %
150 мг/кг	3,29 ± 0,14	11,63 ± 0,71	-26,2 %	7,40 ± 0,35	-18,1 %
200 мг/кг	3,71 ± 0,21	12,77 ± 0,33	-27,8 %	8,26 ± 0,43	-20,0 %
250 мг/кг	3,47 ± 0,17	11,94 ± 0,51	-28,6 %	7,67 ± 0,44	-20,9 %
300 мг/кг	3,81 ± 0,19	11,91 ± 0,53	-37,7 %	8,01 ± 0,90	-27,6 %
400 мг/кг	3,60 ± 0,23	11,11 ± 0,56	-39,0 %	7,53 ± 0,46	-28,5 %

головні патогенетичні механізми (порушення секреції та інсулінорезистентності), що спостерігаються у хворих на ЦД 2-го типу (KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease, 2007).

Проведені експерименти показали, що введення дексаметазону в дозі 0,125 мг/кг протягом 14 днів викликало зменшення маси тіла тварин і зменшення коефіцієнта маси підшлункової залози (табл. 2).

Так, маса щурів КП на 14-ту добу знизилася на 10,57 % відносно початкової (263,57 ± 7,13) г і ста-

новила (235,71 ± 9,03) г, а середня маса тварин, які на фоні введення дексаметазону отримували СЕС, зменшилася на 7,51 % відносно початкової маси (275,71 ± 4,29) г і становила (255,0 ± 3,78) г.

Щури, які на фоні КП отримували препарат порівняння метформін, за період експерименту мали найменшу втрату середньої маси тіла, яка становила 5,45 %. Найменший ступінь зменшення катаболічного впливу дексаметазону з паралельним застосуванням показав відвар рослинного референс-препарату – збору «Арфазетин» (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив сухого екстракту стевиї на масу тіла щурів і коефіцієнт маси підшлункової залози на моделі дексаметазонової гіперглікемії (M ± m; n = 3)

Групи тварин	Маса тварини на 1-шу добу	Маса тварини на 14-ту добу	Коефіцієнт маси підшлункової залози
ІК	218,57 ± 6,34	243,57 ± 8,07 +11,44 %	0,262 ± 0,01
КП	263,57 ± 7,13	235,71 ± 9,03 -10,6 %	0,206 ± 0,01
Патологія + СЕС	275,71 ± 4,29	255,0 ± 3,78 -7,5 %	0,222 ± 0,03
Патологія + метформін	262,1 ± 12,9	247,9 ± 4,74 -5,5 %	0,259 ± 0,01
Патологія + «Арфазетин»	262,14 ± 11,85	235,71 ± 9,54 -10,1 %	0,243 ± 0,01

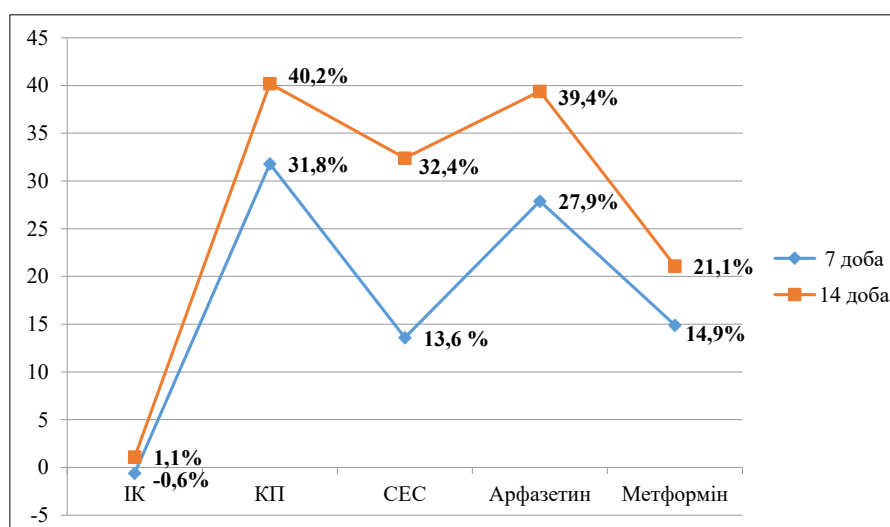


Рис. 2. Діаграма впливу сухого екстракту з листків стевиї медоносної та референс-препаратів на вміст глюкози у крові щурів на моделі дексаметазонової гіперглікемії

Таблиця 3

Вміст глюкози в крові у щурів на моделі дексаметазонової гіперглікемії на тлі лікування сухим екстрактом стевиї (M ± m, n = 7)

Група	Рівень глюкози в крові, ммоль/л		
	1-ша доба (вихідний)	7-ма доба	14-та доба
ІК	5,03 ± 0,08	5,0 ± 0,10 (-0,6 %)	5,09 ± 0,07 (+1,1 %)
КП	4,59 ± 0,13	6,04 ± 0,21 (+31,8 %) #	6,43 ± 0,17 (+40,2 %) #
Патологія + СЕС	4,63 ± 0,20	5,26 ± 0,22 • (+13,6 %) *	6,13 ± 0,13 • (+32,4 %) *
Патологія + «Арфазетин»	4,46 ± 0,20	5,70 ± 0,22 • (+27,9 %) #	6,21 ± 0,06 • (+39,4 %) #
Патологія + метформін	5,07 ± 0,14	5,83 ± 0,18 • (+14,9 %) *	6,14 ± 0,28 • (+21,1 %) *

Примітки:

- 1) • – статистично вірогідні відмінності (p < 0,05) відносно вихідного рівня в кожній групі;
- 2) * – статистично вірогідні відмінності (p < 0,05) відносно контрольної патології (дексаметазону без корекції);
- 3) # – статистично вірогідні відмінності (p < 0,05) відносно метформіну;
- 4) цифра в дужках означає ступінь підвищення глікемії відносно вихідного рівня в кожній групі.

Результати досліджень показали, що за здатністю запобігати зменшенню маси тіла у щурів найкраще показав себе препарат порівняння метформін (5,5 %), дещо меншу активність спостерігали у СЕС (7,5 %), найменший ступінь активності проявив відвар рослинного референс-препарату – збору «Арфазетин» (10,1 %).

Результати дослідження гіпоглікемічної дії досліджуваних екстрактів і препаратів порівняння наведено на рис. 2 та в табл. 3.

Результати дослідження показали, що введення дексаметазону (КП) викликає у щурів підвищення контролю (ІК) базального (після 12-годинного голодування) рівня глюкози як на 7-му ($6,04 \pm 0,21$ ммоль/л), так і на 14-ту добу ($6,43 \pm 0,17$ ммоль/л) відносно вихідного рівня, що становив $4,59 \pm 0,13$ ммоль/л. Рівень глюкози у тварин ІК на всіх етапах експерименту залишався без змін.

У щурів, які на фоні підшкірного введення дексаметазону отримували водний розчин СЕС у дозі 250 мг/кг перорально, рівень глікемії до кінця експерименту був нижчий від показників КП як на 7-му, так і на 14-ту добу, що характеризувало позитивний вплив досліджуваної субстанції на вуглеводний обмін за умов моделювання патологічного стану, а саме порушення толерантності до глюкози під впливом хронічного введення великих доз глюкокортикоїдного препарату. Так, на 7-му добу експерименту у тварин цієї групи середній рівень глікемії зріс на 13,6 % відносно вихідного і становив ($5,26 \pm 0,22$) ммоль/л, що на 18,2 % нижче, ніж динаміка зростання рівня глюкози крові в групі щурів КП, де рівень глюкози зріс на 31,8 % відносно вихідного. На 14-ту добу

експерименту середнє значення глікемії у щурів, які отримували СЕС на фоні дексаметазонової патології, становив ($6,13 \pm 0,13$) ммоль/л; зростання рівня глюкози крові відносно вихідного у щурів цієї групи становило +32,4 % і було на 7,7 % меншим порівняно із щурами КП (у цій групі рівень глюкози наприкінці експерименту зріс на 40,2 % порівняно з вихідним).

СЕС на фоні патології порівняно з референтним «Арфазетином» знижував рівень глікемії на 14,3 % на 7-му добу і на 7,0 % на 14-ту добу. Зростання рівня глюкози крові відносно вихідного значення у щурів, яким вводили СЕС, становило +32,4 %, що було на 11,3 % вищим, ніж у тварин, яким вводили метформін.

Отже, застосування водного розчину СЕС сприяло достовірному підвищенню толерантності до глюкози в експерименті на щурах за моделювання хронічної дексаметазонової гіперглікемії.

Висновки. 1. Проведено дослідження зі встановлення ефективної гіпоглікемічної дози сухого екстракту з листків стевиї в експерименті на щурах із «глюкозним навантаженням» і встановлена ефективна доза – 250 мг/кг, що була використана для дослідження гіпоглікемічної активності досліджуваного екстракту на моделі дексаметазонової гіперглікемії.

2. Встановлено, що застосування сухого екстракту з листків стевиї, сприяє достовірному підвищенню толерантності до глюкози в експерименті на щурах за моделювання хронічної дексаметазонової гіперглікемії, які отримували досліджувану субстанцію, порівняно із щурами контрольної патології.

ЛІТЕРАТУРА

- Standards of Medical Care in Diabetes – 2017 (2017). American Diabetes Association. *Diabetes Care*. Vol. 40. NLM (Medline).
- Harding, J.L., Pavkov, M.E., & Magliano, D.J. (2019). Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*, 62 (1). 3–16.
- Savych, A.O., Marchyshyn, S.M., & Kravchuk, L.O. (2020). Investigation of the qualitative composition and quantitative content of flavonoids in collections of antidiabetic No. 3 and No. 4 by HPLC. *Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*, 13, 2 (33). 219–224 (in Ukrainian).
- Pankiv, V.I. (2020). Type 2 diabetes mellitus: modern international guidelines, personalized approach and real outpatient practice. *International journal of endocrinology*, 16, (6). 463–470 (in Ukrainian).
- International Diabetes Federation (IDF) (2019). IDF Diabetes Atlas 2019. 9th ed. Brussels: IDF. 178 p.
- Sokolova, L.K., Pushkarev, V.M., & Tronko, M.D. (2021). Prediabetes and metabolic syndrome. Characteristics and markers. *Endocrinology*, 26 (2). 179–187 (in Ukrainian).
- Sokolova, L.K., & Tkach, S.M. (2022). History of creation, past and present main directions of research and achievements of the Department of Diabetology of the State University “Institute of Endocrinology and Metabolism named after V.P. Commisarenko of the National Academy of Sciences of Ukraine” *Endocrinology*, 27 (4). 359–378 (in Ukrainian).
- Li, L., Tian, Y., & Zhang, S. (2022). Regulatory Effect of Mung Bean Peptide on Prediabetic Mice Induced by High-Fat Diet. *Front. Nutr*, 9. 913016.
- Sokolova, L.K., & Pushkarev, V.M. (2022). Prevention and treatment of diabetes with bioactive preparations of common bean (*Phaseolus vulgaris* L.).
- Voloshyn, O.I., Glubochenko, O.V., & Pankiv, I.V. (2019). Peculiarities of phytotherapy of diabetes through the prism of comorbidity and prevention of complications (literature review). *International journal of endocrinology*, 15 (3). 258–267 (in Ukrainian).

- World Health Organization (WHO). (2013). WHO Traditional Medicine Strategy 2014–2023. Geneva, Switzerland: WHO Press. 76 p.
- Lukashiv, O.Ya. (2018). The use of biologically active substances for the prevention and regulation of metabolism in diabetes mellitus. *Scientific notes of Ternopil National Pedagogical University named after Volodymyr Hnatyuk. Series: Biology, 1*. 119–122 (in Ukrainian).
- Vlasenko, O.I., & Davtyan, L.L. (2021). Audit of prepackaged products of medicinal plants used for diabetes on the pharmaceutical market of Ukraine. *Phytotherapy Magazine, 3*. 53–61 (in Ukrainian).
- Li, W.L., Zheng, H.C., & Bukuru, J. (2004). Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *Journal of Ethnopharmacology, 92* (1). P. 21.
- Horbulinska, O., Khokhla, M., & Gachkova, G. (2016). Effect of yacon (*Smallanthus sonchifolius* Poepp. and Endl.) on blood cells of rats under conditions of experimental diabetes. *Bulletin of Lviv University. Biological series, 71*. 31–42 (in Ukrainian).
- Harnyk, T.P. (2017). Medicines of plant origin in clinical practice and folk medicine. Study guide. Zhytomyr: O. O. Svenyuk Publishing House, 500 p. (in Ukrainian).
- Tsal, O.Ya., & Lysyuk, R.M. (2018). Use of medicinal plants in diabetes. *Flowers of Ukraine, 5* (165). 25–35 (in Ukrainian).
- Marchyshyn, S.M., Gudz, N.A., & Krytska, G.A. (2018). Study of the corrective effect of a plant extract with hypoglycemic properties on the histostructure of the pancreas of rats with simulated type 2 diabetes. *World of Medicine and Biology, 2* (64). 160–165 (in Ukrainian).
- Zagayko, A.L., & Chumak, O.I. (2017). Study of the influence of stevia and blueberry leaf extracts on indicators of the development of experimental diabetes induced by a high-fructose diet with the addition of dexamethasone injection. *Medical and clinical chemistry, 19, 2* (71). 66–71 (in Ukrainian).
- Savych, A., Marchyshyn, S., & Basaraba, R. (2020). Screening study of hypoglycemic activity of the herbal mixtures (Message 1). *Scientific Journal "ScienceRise: Pharmaceutical Science", 4* (26). 40–46.
- Marchyshyn, S., Budniak, L., & Slobodianiuk, L. (2021). Study of hypoglycemic activity of extract of yacon (*Polymnia sonchifolia* POEPP. & ENDL.) root tubers. *PhOL, 3*, 1048–1057.
- Savych, A., Marchyshyn, S., Kozyr, H., & Yarema, N. (2021). Determination of inulin in the herbal mixtures by GC-MS method. *Pharmacia, 68* (1). 181–187.
- Bugaj, B., Leszczyńska, T., & Pysz, M. (2013). Characteristics and health promoting properties of *Stevia rebaudiana* Bertoni. *Nauka Technol. Jakość, 3*. 27–38.
- Artoni, S.D., Martin, C.K., & Han, H. (2010). Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite, 55* (1). 37–43.
- Marchyshyn, S., Hudz, N., Dakhym, I., Husak, L., & Demydyak, O. (2018). HPLC analysis of phenolic compounds from *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves. *The Pharma Innovation Journal, 7* (3). 515–517.
- Kaushik, R., Narayanan, P., & Vasudevan, V. (2010). Nutrient composition of cultivated *Stevia* leaves and the influence of polyphenols and plant pigments on sensory and antioxidant properties of leaf extracts. *J. Food Sci. Technol, 47*. 27–33.
- The method of obtaining a plant substance with a hypoglycemic effect: pat. No. 123718 Ukraine, IPC (2018.01) A61K 9/00 A61K 36/00 A61P7/00. u 2017 07859; statement 27.07.2017; published 12.03.2018, Bul. No. 5 (in Ukrainian).
- Rybak, V.A., Kryvoruchko, O.V., & Maloshtan, L.M. (2013). Study of hypoglycemic activity of dogwood leaf extracts. *Ukrainian biopharmaceutical journal, 3* (26). 28–30 (in Ukrainian).
- Marchyshyn, S.M., Oleschuk, O.M., & Savych, A.O. (2015). Determination of the pharmacological activity of a new plant collection with antidiabetic activity. *Phytotherapy magazine, 2*. 35–40 (in Ukrainian).
- The method of determining carbonyl compounds in blood serum: pat. of Ukraine for invention No. 58110A, IPC 7 A61K35/16. No. 2002107890; statement 04.10.2002; published 15.07.2003; Bul. No. 7. 2 p. (in Ukrainian).
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. (2007). *AJKD, 369*. 201–207.

Стаття надійшла до редакції 25.10.2023
Стаття прийнята до друку 17.11.2023

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Марчишин С. М. – ідея, дизайн дослідження, коректування статті;

Пасечко Н. В. – участь у написанні статті, висновки;

Слободянюк Л. В. – збір та аналіз літератури, участь у написанні статті;

Будняк Л. І. – збір та аналіз літератури, участь у написанні статті;

Козир Г. Р. – участь у написанні статті, анотації;

Хоміцька А. І. – анотації, висновки.

Електронна адреса для листування з авторами:

svitlanafarm@ukr.net