

## АНАЛИЗ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ГАЛЕГИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ (*GALEGA OFFICINALIS* L.)

### И.А. Мартынчик

науч. сотрудник, отдел экспериментальной и клинической фармакологии,  
ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений» (Москва)  
E-mail: [lrupa-martynchik@mail.ru](mailto:lrupa-martynchik@mail.ru)

### Т.Е. Трумпе

к.б.н., вед. науч. сотрудник, отдел экспериментальной и клинической фармакологии,  
ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений» (Москва)

### Е.В. Ферубко

к.м.н., зав. отделом экспериментальной и клинической фармакологии,  
ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений» (Москва)

Изучен механизм действия галеги лекарственной (*Galega officinalis* L.) – перспективного лекарственного растения противодиабетического действия. Положительное влияние галеги на различные звенья патологического процесса при сахарном диабете объясняется содержанием комплекса биологически активных веществ, одним из которых является гуанидиновый алкалоид галегин (изоамилен-гуадин). Галегин может действовать подобно бигуанидам – группе синтетических сахароснижающих препаратов (например, как метформин), применяющихся для лечения больных сахарным диабетом. Сходство фармакологической активности галегина и метформина обусловлено близостью химического состава и соответственно близостью механизмов действия указанных веществ. Согласно литературным данным, важной мишенью метформина является аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМФК) – ключевой регулятор энергетического метаболизма клетки. Активация АМФК приводит к уменьшению эндотелиальной дисфункции, ослаблению оксидативного стресса, улучшению утилизации глюкозы и повышению биологической активности инсулина. Такая метаболическая активность делает этот фермент одним из основных факторов защиты сердечно-сосудистой системы в условиях сахарного диабета и может объяснять различные эффекты бигуанидов. Механизм LKB1/АМФК обеспечивает молекулярную взаимосвязь между сахарным диабетом и раком. Метформин снижает метаболический дефект и восстанавливал генерацию Т-клеток памяти. Механизм действия метфармина и галеги лекарственной раскрывает широкий спектр их фармакологического действия.

**Ключевые слова:** галега лекарственная, алкалоид галегин, метформин, сахарный диабет, противодиабетическое средство, бигуанид.

**Для цитирования:** Мартынчик И.А., Трумпе Т.Е., Ферубко Е.В. Анализ механизма действия галеги лекарственной (*Galega officinalis* L.). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(9):12–15. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-09-02>

Вопрос разработки отечественных препаратов, обладающих гипогликемической активностью, в настоящее время является актуальным, так как фармацевтический рынок растительных лекарственных средств для лечения сахарного диабета недостаточен. Препараты из лекарственных растений в основном используются в качестве биологических добавок и, как правило, не имеют экспериментально доказанной безопасности и фармакологической активности.

Цель работы – изучение механизма действия лекарственных растений в сравнении с синтетическими препаратами на примере галеги лекарственной (*Galega officinalis* L.) и метформина.

Растение галега лекарственная (*Galega officinalis* L.) применялось еще в средневековье. Известно, что с начала XVII в. оно широко использовалось европейскими травниками, в частности германскими и французскими, как молокогонное, потогонное и мочегонное средство [1]. Имен-

но из-за свойства галеги усиливать лактацию молока растение и получило свое название: «гала», по-древнегречески – молоко, а «эга» – изгоняющий. Второе официальное название растения – козлятник, поскольку крестьяне часто использовали галегу для усиления лактации у домашних животных, в основном коз [2].

В начале XIX в. из этого растения французским фармацевтом и химиком Жоржем Тарне был выделен алкалоид галегин (изоамилен-гуанидин) [1–3]. В 1927 г. Simmonet и Tanret наблюдали, как под влиянием галегина, который содержится в сырье, уровень сахара в крови у кроликов понижался на 50–60%. Однако в чистом виде галегин оказался токсичным [4]. Benigni, Capra, Cattoriniv 1954 г. установили, что у добровольцев с нормогликемией галегин в дозе 2–4 мг/кг вызывал понижение сахара в крови, наступающее спустя 3–4 ч и длящееся примерно 9 ч [3]. Большой вклад во внедрение бигуанидов в клиническую практику внес француз-

ский диабетолог Жан Стерн, исследовавший сахароснижающую активность нескольких бигуанидов. Он был первым, кто попытался применить метформин (диметилбигуанид) для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2) у человека, и опубликовал свои результаты в 1957 г. [5]. В дальнейшем именно работа с галегинном и родственными ему соединениями привела к открытию метформина, ставшего важнейшим лекарственным средством в лечении данного заболевания [6].

Сходство фармакологической активности галегина и метформина обусловлено близостью химического состава и соответственно механизмов действия указанных веществ [7]. В настоящее время метформин (диметилбигуанид) достаточно изучен. В присутствии инсулина он ингибирует глюконеогенез в печени, усиливает периферическую утилизацию глюкозы, в том числе слизистой оболочкой кишечника, что проявляется уменьшением уровня глюкозы в крови, отекающей от кишечника [8]. Эффекты метформина на углеводный обмен обусловлены несколькими механизмами, которые можно охарактеризовать как экстрапанкреатические, то есть не связанные с выбросом инсулина *бета*-клетками поджелудочной железы [9]. Исследователи однозначно подтверждают достоверное снижение концентрации глюкозы в крови в ходе перорального глюкозотолерантного теста после 4-недельной терапии метформином. Снижение уровня гликемии происходит несмотря на отсутствие изменений в показателях секреторной функции *бета*-клеток, а именно концентрации инсулина и С-пептида в сыворотке [10]. Важнейшим звеном механизма действия метформина является снижение инсулинорезистентности (ИР), что достигается усилением киназной активности и процессов фосфорилированием инсулиновых рецепторов. При этом усиливаются такие генеральные эффекты инсулина, как транскрипция, трансляция и синтез ключевых ферментов, ответственных за транслокацию собственных транспортеров глюкозы на плазматическую мембрану. Всё это приводит к увеличению поглощения глюкозы печёночными, мышечными и жировыми клетками [8].

Важной мишенью метформина является аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМФК) – ключевой регулятор энергетического метаболизма клетки. Активация АМФК на фоне приема метформина носит временный и дозозависимый характер. Опыты на животных показали, что активация АМФК приводит к ингибированию про-

дукции глюкозы печенью, увеличению поглощения ее мышцами, ингибированию ацетил-КоА-карбоксилазы и снижению экспрессии синтеза жирных кислот в гепатоцитах крыс [11]. Таким образом, активация АМФК ведет к уменьшению эндотелиальной дисфункции, ослаблению оксидативного стресса, улучшению утилизации глюкозы и повышению биологической активности инсулина. Такая метаболическая активность делает этот фермент одним из основных факторов защиты сердечно-сосудистой системы в условиях сахарного диабета и может объяснять различные эффекты бигуанидов [5].

Были получены данные о наличии сильного антипролиферативного и антиангиогенетического действия метформина. В этом случае отмеченное действие препарата было связано в большей степени с активацией АМФК, замораживанием клеточного цикла на фазе G0/G1 и подавлением уровня циклина D1, то есть с угнетением клеточной пролиферации [10, 12–14]. Активность фермента АМФК регулирует важную с биохимической точки зрения функцию белка LKB1, известного как супрессор опухолевого роста. Утрата этой функции способствует формированию доброкачественных опухолей гамартом и некоторых типов рака легких и толстого кишечника. Для большинства таких опухолей характерны высокие уровни нерегулируемой активности белка mTOR. Механизм LKB1/АМФК обеспечивает молекулярную взаимосвязь между сахарным диабетом и раком. Метформин активизирует АМФК и воздействует на LKB1-зависимый туморогенез. Другой антионкогенный эффект метформина предположительно базируется на найденных в исследовании CD<sup>8+</sup> Т-лимфоцитах, которые были лишены фактора б, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли (TRAF6), и не способны генерировать Т-клетки памяти. Эта недостаточность была связана с дефектом окисления жирных кислот. Метформин снижал метаболический дефект и восстанавливал генерацию Т-клеток памяти [10, 12–14].

При сахарном диабете отмечается значимое усиление оксидативного стресса, спровоцированного повышением уровня жирных кислот и глюкозы. Активные формы кислорода (АФК) напрямую повреждают ДНК, белки и липиды, являются одним из факторов развития эндотелиальной дисфункции. Известно, что высокий уровень оксидативного стресса напрямую подавляет активность NO-синтазы, снижая уровень циркулирующего NO. Исследования последних лет убедительно подтвердили, что мет-

формин уменьшает неблагоприятное влияние окислительного стресса при сахарном диабете [5].

В ФГБНУ ВИЛАР были проведены исследования по выявлению противовоспалительных свойств метформина с применением ферментной биотест-системы на основе индуцибельной NO-синтазы. При концентрации метформина 5,1 мкМ наблюдалось полное ингибирование ферментативной активности iNOS *in vitro*, при концентрации 0,51 мкМ ингибирующее влияние на активность фермента снижалось в 2 раза, а при 0,051 мкМ ингибирование наблюдалось только в начале реакции. Таким образом, с помощью ферментной биотест-системы *in vitro* установлено инактивирующее действие противодиабетического препарата метформина на ферментативную активность iNOS, что свидетельствует о его взаимодействии с активным центром фермента [15].

Так, в недавнем исследовании было подтверждено снижение уровня маркеров окислительного стресса (конечные продукты гликирования и окисления белков) у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом на фоне терапии метформином в течение трех месяцев [5]. Исследования в данной области продолжаются и в настоящее время. Метформин является структурным аналогом эндогенного ингибитора синтазы оксида азота (NO), асимметричного диметиларгинину (АДМА). Вероятно, именно данная структурная гомология объясняет тот факт, что терапия метформином приводит к значимому снижению уровня АДМА в плазме крови у пациентов с СД2 [5]. Кроме того, терапия метформином в течение восьми недель способствовала усилению гемодинамического ответа на внутривенную инфузию предшественника NO-аргинина. Метформин повышает активность натриевого насоса в гладкомышечных клетках, активирует NO-синтазу и увеличивает продукцию NO в эндотелиоцитах. Это влияние в большей степени проявляется на уровне капилляров, а также и артериол, что сопровождается улучшением перфузии [5].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показал анализ литературных данных, метформин (диметилбигуанид) является наиболее распространенным препаратом для лечения сахарного диабета и некоторых других заболеваний. Галега лекарственная, имеющая в своем составе алкалоид галегин (изоамилен-гуанидин), как доказали экспериментальные данные [2–4, 7, 16, 17], также обладает противодиабетическими свойствами.

Этот факт может свидетельствовать о большой вероятности сходства механизмов действия метформина и галеги лекарственной.

В перспективе, чтобы доказать аналогичность этих механизмов необходимо будет использовать методы с применением ферментных биотест-систем, входящих в состав Биологической коллекции специфических ферментных биотест-систем *in vitro* (БК-СФБТС) ФГБНУ ВИЛАР, а также другие методы доклинического фармакологического исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Якимова Т.В., Насанова О.Н., Венгеровский А.И., Буркова В.Н. Влияние экстракта галеги лекарственной на метаболизм липидов при экспериментальном сахарном диабете // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26. № 4. Вып. 2. С. 98–102.
2. Палей А.Е., Логвиненко И.Е., Логвиненко Л.А., Гребенникова О.А., Виноградов Б.А. Биологически активные вещества галеги лекарственной (*Gallega officinalis* L.) // Труды Никитского ботанического сада. Никитинский ботанический сад – Национальный научный центр. 2011. Т. 133. С. 152–159.
3. Чекина Н.А., Чукаев С.А., Николаев С.М. Сахарный диабет: возможности фармакотерапии с использованием средств растительного происхождения // Вестник БГУ. 2010. № 12. С. 71–78.
4. Трумпе Т.Е. Фитотерапия сахарного диабета // В кн.: «Актуальные вопросы фитотерапии». Материалы юбилейной конференции РОО «Фитотерапевтическое общество». 2002. С. 124–127.
5. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. Применение метформина при сочетании ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа: механизмы действия и клиническая эффективность. // Сахарный диабет. 2013. № 1. С. 5–14.
6. Смирнова О.М. Место метформина в современном лечении и профилактике сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 5–14.
7. Мартыничук И.А., Трумпе Т.Е. Галега лекарственная (*Galega officinalis* L.) – перспективное растение гипогликемического действия (обзор литературы) // Сб. трудов Междунар. науч. конф. «Перспективы лекарственного растениеводства». М. 2018. С. 679–683.
8. Демидова И.Ю., Горохова Т.В. Механизм действия и клиническое применение метформина (сиофор): обзор литературы // Фарматека. 2009. № 9. С. 10–15.
9. Демидова И.Ю., Дроздова И.Н. Метформин: новые преимущества в свете доказательной медицины // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 28. С. 32–36.
10. Старостина Е.Г. Место метформина в терапии СД 2-го типа. // [http://www.voed.ru/art\\_029.htm](http://www.voed.ru/art_029.htm)
11. Буеверов А.О. Безопасность метформина с точки зрения гепатолога // Ожирение и метаболизм. 2010. № 2. С. 73–76.
12. Bowker S.L., Majumdar S. R., Veugelers P., et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin // Diabetes Care. 2006. № 29. P. 254–258.
13. Evans J. M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M., Alessi D.R., Morris A.D. Metformin and reduced risk of cancer of 25–37% in diabetic patients // BMJ. 2005. № 330. P. 1304–1305.
14. Monami M., Colombi C., Balzi D., et al. Metformin and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients // Diabetes Care January. 2011. № 34. P. 129–131.

15. Стрелкова Л.Б., Кондакова И.В., Дубинская В.А., Быков В.А. Индуцибельная NO-синтаза как ферментная биотест-система для выявления веществ с противовоспалительными свойствами *in vitro* // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2013. № 11. С. 75–80.
16. Кутлова А.М., Давыдова В.Н. Галега лекарственная как перспективное растение в XXI веке // Сб. трудов 3-й научно-практич. конф. аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые и фармация XXI века». М. 2015. С. 82–84.
17. Тизина Н.Г. Галега восточная и лекарственная // Сб. научных трудов ВИЛАР «Генетические ресурсы лекарственных и ароматических растений». Материалы международной конференции. М. 2004. С. 318–320.

Поступила 16 мая 2019 г.

## ANALYSIS OF THE MECHANISM OF ACTION OF THE *GALEGA OFFICINALIS* L.

© Authors, 2019

I.A. Martinchik

Research Scientist, All-Russian Research Scientific Institute of Medicinal and Aromatic Herbs (Moscow)

E-mail: Iruna-martynchik@mail.ru

T.E. Trumpe

Ph.D. (Biol.) Leading Research Scientist, All-Russian Research Scientific Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)

E.V. Ferubko

Ph.D. (Med.), All-Russian Research Scientific Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)

*Galega medicinal (Galega officinalis L.)* is a perspective medicinal plant of antidiabetic action. Positive influence of a galega on various links of pathological process at a diabetes mellitus is explained by the maintenance of a complex of biologically active agents, one of which is guanidinovy alkaloid galegine (izoamilen-guadin). Galegine can work like guanyl guanidines - group of synthetic glucose-lowering drugs, for example as Metforminum, the patients with a diabetes mellitus who are applied to treatment. The similarity of pharmacological activity of galegine and metformin is caused by proximity of chemical composition and respectively proximity of mechanisms of effect of the specified substances. According to literary data an important target of Metforminum is adenosinemonophosphate - the activated protein kinase (AMFK) - the key regulator of power metabolism of a cell. Activation of AMFK leads to reduction of endothelial dysfunction, easing of an oxidative stress, improvement of utilization of glucose and increase in biological activity of insulin. Such metabolic activity does this enzyme by one of major factors of protection of a cardiovascular system in the conditions of a diabetes mellitus and can explain various effects of guanyl guanidines. Also the LKB1/AMFK mechanism provides molecular interrelation between a diabetes mellitus and cancer. Metforminum reduces metabolic defect and restored generation of T-memory cells. The mechanism of effect of metformin and a galega medicinal opens a wide range of their pharmacological action.

**Key words:** *galegalekarstvenny, alkaloid galegine, metformin, diabetes mellitus, antidiabetic means, guanyl guanidine.*

**For citation:** Martinchik I.A., Trumpe T.E., Ferubko E.V. Analysis of the mechanism of action of the *Galega officinalis* L. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019;22(9):12–15. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-09-02>

### REFERENCES

1. Yakimova T.V., Nasanova O.N., Vengerovskij A.I., Burkova V.N. Vliyanie ekstrakta galegi lekarstvennoj na metabolizm lipidov pri eksperimental'nom sahnarnom diabete // Sibirskij medicinskij zhurnal. 2011. T. 26. № 4. Vyp. 2. S. 98–102.
2. Palej A.E., Logvinenko I.E., Logvinenko L.A., Grebennikova O.A., Vinogradov B.A. Biologicheski aktivnye veshchestva galegi lekarstvennoj (*Galega officinalis* L.) // Trudy Nikitskogo botanicheskogo sada. Nikitinskij botanicheskij sad – Nacional'nyj nauchnyj centr. 2011. T. 133. S. 152–159.
3. Chekina N.A., Chukaev S.A., Nikolaev S.M. Saharnyj diabet: vozmozhnosti farmakoterapii s ispol'zovaniem sredstv rastitel'nogo proiskhozhdeniya // Vestnik BGU. 2010. № 12. S. 71–78.
4. Trumpe T.E. Fitoterapiya sahnarnogo diabeta // V kn.: «Aktual'nye voprosy fitoterapii». Materialy jubilejnoy konferencii ROO «Fitoterapevticheskoe obshchestvo». 2002. S. 124–127.
5. Kravchuk E.N., Galagudza M.M. Primenenie metformina pri sochetanii ishemicheskoj bolezni serdca i sahnarnogo diabeta 2 tipa: mekhanizmy dejstva i klinicheskaya effektivnost'. // Saharnyj diabet. 2013. № 1. S. 5–14.
6. Smirnova O.M. Mesto metformina v sovremennom lechenii i profilaktike sahnarnogo diabeta 2 tipa // Saharnyj diabet. 2010. № 3. S. 5–14.
7. Martynchik I.A., Trumpe T.E. Galega lekarstvennaya (*Galega officinalis* L.) – perspektivnoe rastenie gipoglikemicheskogo dejstva (obzor literatury) // Sb. trudov Mezhdunar. nauch. konf. «Perspektivy lekarstvennogo rastenievedeniya». M. 2018. S. 679–683.
8. Demidova I.Yu., Gorohova T.V. Mekhanizm dejstva i klinicheskoe primenenie metformina (siofor): obzor literatury // Farmateka. 2009. № 9. S. 10–15.
9. Demidova I.Yu., Drozdova I.N. Metformin: novye preimushchestva v svete dokazatel'noj mediciny // Effektivnaya farmakoterapiya. 2015. № 28. S. 32–36.
10. Starostina E.G. Mesto metformina v terapii SD 2-go tipa. // [http://www.voed.ru/art\\_029.htm](http://www.voed.ru/art_029.htm)
11. Bueverov A.O. Bezopasnost' metformina s točki zreniya gepatologa // Ozhirenie i metabolizm. 2010. № 2. S. 73–76.
12. Bowker S.L., Majumdar S. R., Veugelers P., et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin // Diabetes Care. 2006. № 29. P. 254–258.
13. Evans J. M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M., Alessi D.R., Morris A.D. Metformin and reduced risk of cancer of 25–37% in diabetic patients // BMJ. 2005. № 330. P. 1304–1305.
14. Monami M., Colombi C., Balzi D., et al. Metformin and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients // Diabetes Care January. 2011. № 34. P. 129–131.
15. Strelkova L.B., Kondakova I.V., Dubinskaya V.A., Bykov V.A. Inducibel'naya NO-sintaza kak fermentnaya biotest-sistema dlya vyyavleniya veshchestv s protivovospalitel'nymi svojstvami *in vitro* // Voprosy biologicheskoj, medicinskoj i farmacevticheskoj himii. 2013. № 11. S. 75–80.
16. Kutovaya A.M., Davydova V.N. Galega lekarstvennaya kak perspektivnoe rastenie v HKHI veke // Sb. trudov 3-ej nauchno-praktich. konf. aspirantov i molodyh uchenyh «Molodye uchenye i farmaciya HKHI veka». M. 2015. S. 82–84.
17. Tizina N.G. Galega vostochnaya i lekarstvennaya // Sb. nauchnyh trudov VILAR «Geneticheskie resursy lekarstvennyh i aromaticeskikh rastenij». Materialy mezhdunarodnoj konferencii. M. 2004. S. 318–320.