

ЭКСТРАКТ ПОДРОЖНИКА НАИБОЛЬШЕГО КАК СРЕДСТВО, ПРЕДОТВРАЩАЮЩЕЕ РАЗВИТИЕ ЭНДОКРИННОЙ ДИСФУНКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В МОДЕЛИ АЛИМЕНТАРНОГО ОЖИРЕНИЯ

А.А. Тиньков

к.м.н., ассистент, кафедра биологической химии, Оренбургская государственная медицинская академия;
инженер-исследователь, Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова
E-mail: tinkov.a.a@gmail.com

Е.Р. Гатиатулина

ассистент, кафедра биологической химии, Оренбургская государственная медицинская академия
E-mail: gatiatulina@hotmail.com

О.Н. Немершина

к.б.н., доцент, кафедра биологической химии, Оренбургская государственная медицинская академия
E-mail: olga.nemerech@rambler.ru

Е.В. Попова

к.м.н., доцент, кафедра биологической химии, Оренбургская государственная медицинская академия
E-mail: pmvug@inbox.ru

А.А. Никоноров

д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологической химии, Оренбургская государственная медицинская академия
E-mail: nikonorov_all@mail.ru

Изучено комплексное влияние подорожника наибольшего на основные звенья патогенеза алиментарного ожирения у крыс-самок линии Wistar. Установлено, что употребление экстракта подорожника на фоне высокожировой диеты (ВЖД) приводит к достоверному уменьшению индекса массы тела, массы ретроперитонеальной и околоматочной жировой ткани относительно ВЖД-контрольных значений. Несмотря на отсутствие достоверных различий в сывороточной концентрации глюкозы у крыс, содержащихся на высокожировой и стандартной диетах, употребление исследуемого экстракта сопровождалось некоторым снижением данного показателя. Прием экстракта *P. maxima* также приводил к нормализации сывороточной концентрации МСР-1. Показано, что *P. maxima*, собранный в степном Предуралье с резко-континентальным климатом, обладает антиадипогенным действием при использовании модели алиментарного ожирения на крысах линии Wistar.

Ключевые слова: подорожник наибольший, экспериментальное ожирение, эндокринная дисфункция.

В связи с широким распространением ожирения и связанных с ним патологических состояний (сахарный диабет II типа, сердечно-сосудистые заболевания, некоторые формы рака), актуальной задачей является поиск средств, обладающих антиадипогенным действием [4]. Среди большого числа соединений особое внимание уделяется фитохимическим соединениям, способным воздействовать на различные звенья патогенеза ожирения [6]. Согласно современным представлениям, одним из механизмов развития эндокринной дисфункции жировой ткани, ведущей к ожирению, является активация свободно-радикального окисления [9]. Поэтому

весьма перспективным для коррекции ожирения представляется использование средств с антиоксидантной активностью [8]. Ранее в наших исследованиях и в работах других ученых были получены данные о высокой антиоксидантной активности растений семейства *Plantaginaceae* [1, 3]. В то же время данные о биологическом действии *Plantago* на процессы адипогенеза *in vivo* отсутствуют.

Цель исследования – изучение комплексного влияния на основные звенья патогенеза алиментарного ожирения (эндокринная дисфункция жировой ткани, системное воспаление) у крыс линии Wistar.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сырье. Подорожник наибольший (*Plantago maxima* Juss. et Jacq) является гемикриптофитом и в степной зоне произрастает на солонцеватых, пойменных остепненных лугах, по берегам рек и озер. Распространен в России от Верхне-Волжского и Волжско-Камского регионов до степных районов и южных областей Западно-Сибирского и Восточно-Сибирского регионов. Исследованию подвергались листья растений, собранные в различных местах обитания лесостепного и степного Предуралья с резко-континентальным климатом (Оренбургский район, Оренбургская область) в соответствии с анатомо-морфологическими характеристиками [11].

Водное извлечение готовили согласно статье ГФ Х № 349 [1] с расчетом получения 10 объемных частей извлечения на 10 г лекарственного растительного сырья. Для этого сырье (лист) подорожника наибольшего непосредственно перед взвешиванием измельчали до 3–5 мм. Навеску заливали экстрагентом (вода бутилированная) и настаивали на кипящей водяной бане в течение 30 мин, периодически помешивая. Охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали.

Ранее проведенные нами исследования показали, что образцы *P. maxima*, собранные в зоне степного Предуралья, содержат значительные количества таннинов, флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, а также иридоидов [12]. Согласно опубликованным данным, содержание экстрактивных веществ различных видов рода *Plantago L.*, извлекаемых водой, составляет не менее 35% [2]. В то же время экстракты *P. maxima*, приготовленные в соответствии с вышеуказанной техникой, обладают выраженной антиоксидантной, восстанавливающей, а также железосвязывающей активностью [12].

Животные. Исследование выполнено на 32 крысах-самках линии Wistar. Проведение исследования одобрено Локальным Этическим Комитетом. Животные содержались в лаборатории в условиях искусственного освещения (12-часовой световой день) при температуре 20 ± 2 °C и кормлении *ad libitum* в течение всего эксперимента. В течение двух недель до начала эксперимента животные находились на карантине в условиях лаборатории. Для исследования были подобраны крысы-самки с одинаковой исходной массой тела.

Экспериментальные животные содержались на стандартной и высокожировой диетах (СТД и

ВЖД соответственно). В качестве СТД использовался комбикорм («Оренбургский комбикормовый завод»). Высокожировая диета основана на добавлении к стандартному рациону свиного сала в увеличивающихся количествах. В течение 1 мес. содержание жиров в ВЖД составляло 21,7% от общего калоража, в течение 2 мес. – 31,6%, в течение 3 мес. – 40,1%. Экспериментальные животные были разделены на четыре группы ($n = 8$). Животные I и II групп содержались на СТД и ВЖД соответственно и являлись контрольными. В качестве питьевой воды СТД- и ВЖД-крысы получали бутилированную питьевую воду с общей минерализацией < 250 мг/л. Животные III и IV групп получали в качестве питьевой воды экстракт подорожника *P. maxima* на фоне СТД (STD-P.m.) и ВЖД (HFD-P.m.) соответственно.

Количество потребленной пищи измеряли ежедневно путем взвешивания кормушек. На основании данных о массе потребленного корма рассчитывали количество потребленных калорий в сутки на одно животное.

С целью моделирования реальных условий водопотребления животные имели неограниченный доступ к питьевой воде. Подачу питьевой воды осуществляли с помощью автоматических поилок с последующим измерением количества потребленной жидкости. При этом потребление жидкости в I, II, III и IV группах животных составило 30 ± 2 , 30 ± 2 , 29 ± 2 и 29 ± 2 мл/сут на одно животное. Анализ данных о суточном потреблении питьевой воды выявил отсутствие достоверных погрупповых различий.

Общая длительность эксперимента составила 3 мес. (90 сут).

По окончании эксперимента измеряли морфометрические параметры животных. Значения массы и длины тела (ано-назальная длина) были использованы для расчета индекса массы тела

$$\text{ИМТ} = \text{вес}/\text{длина}^2 \text{ (г/см}^2\text{)}.$$

Значения окружности грудной клетки (ОГ) непосредственно позади передних конечностей, а также окружности живота (ОЖ) непосредственно перед задними конечностями использовались для расчета соотношения окружности живота и окружности груди (ОЖ/ОГ).

После измерения морфометрических параметров проводили вскрытие путем срединной лапаротомии. Из доступа выделяли околоматочную и параовариальную жировую ткань (ЖТ). После эктирпации параметриальной жировой ткани (ПМ

ЖТ) и органов половой системы осуществляли билатеральное выделение ретроперитонеальной жировой ткани (РП ЖТ). Полученные образцы ЖТ взвешивали на аналитических весах. На основании данных о массе выделенной ЖТ рассчитывали индекс ожирения (ИО) [Taylor]:

$$\text{ИО} = (\text{масса ЖТ/масса тела}) \cdot 100\%.$$

Образцы околоматочной жировой ткани были использованы для последующего анализа.

Биохимический анализ. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли с использованием набора реагентов «Roche» на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas Integra 400 plus».

В сыворотке крови животных определяли концентрацию фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «eBio-science»; адипонектина и моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1) – с использованием стандартных наборов USCN («Life Science Inc»), инсулина и лептина – с использованием наборов «AccuBind» и «Biovendor» соответственно.

Статистический анализ. Полученные данные характеризовались нормальным распределением, в связи с чем представлены в виде средних значений и соответствующих им значений среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Для выявления достоверности влияния отдельных факторов (диета, потребление *P. maxima*) или их возможного взаимодействия использовался многофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Выявление достоверных различий между группами осуществлялось методом апостериорного сравнения с использованием критерия наименьшей значимости (Fisher LSD-test). Статистическая обработка данных производилась с использованием программного обеспечения Statistika 10 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что масса ВЖД-крыс превышала контрольные значения на 6% (табл. 1). При этом употребление экстракта *P. maxima* животными, содержащимися на ВЖД, приводило к достоверному снижению массы тела на 16% относительно ВЖД-контроля. Увеличение ИМТ у ВЖД-крыс также характеризовалось 6%-ным увеличением относительно контроля и не являлось достоверным. Введение в рацион *P. maxima* на фоне ВЖД приводило к достоверному сниже-

нию ИМТ на 13% относительно контрольных животных, содержащихся на ВЖД. Соотношение ОЖ/ОГ у животных, содержащихся на адипогенной диете, на 4% превышало соответствующие значения контрольной группы, при этом являясь достоверным. Несмотря на то, что введение экстракта *P. maxima* приводило к снижению значений ОЖ/ОГ, данные изменения не являлись достоверными. Наибольшими изменениями характеризовалось абсолютное и относительное содержание ЖТ в организме экспериментальных животных. Так, употребление ВЖД приводило к двукратному увеличению массы параметрия по сравнению с контрольной группой. В то же время введение в рацион *P. maxima* на фоне ВЖД приводило к снижению массы параметрия на 55% от ВЖД-контроля. Содержание РП ЖТ в организме экспериментальных животных было более стабильным и увеличивалось на 67% от контроля под влиянием ВЖД. Как и в случае с ПМ ЖТ, употребление экстракта *P. maxima* приводило к достоверному снижению массы данной жировой подушки на 43% относительно ВЖД-крыс. Значение ИО у ВЖД-крыс было повышено на 82% по сравнению с контролем. Введение в рацион экстракта *P. maxima* приводило к снижению ИО на 30% у животных, содержащихся на ВЖД (IV группа).

ANOVA выявил достоверное влияние употребления экстракта *P. maxima* на значение массы тела и ИМТ ВЖД-крыс. Несмотря на то, что не было найдено достоверного влияния диеты или употребления экстракта на значение ОЖ/ОГ, достоверный эффект оказывало взаимодействие между факторами. Проведение ANOVA позволило выявить достоверное влияние типа диеты, употребления экстракта, а также взаимодействия между факторами на значения массы параметрия. В то же время масса РП ЖТ находилась под влиянием типа диеты и взаимодействия между двумя факторами, в то время как употребление экстракта *P. maxima* не оказывало достоверного влияния на данный параметр.

Тип диеты, а также взаимодействия между факторами (диета, экстракт) оказали влияние на значение ИО у экспериментальных животных. Количество потребленных в сутки калорий у животных, содержащихся на ВЖД, превышали контрольные значения на 18%. При этом употребление экстракта *P. maxima* на фоне ВЖД снижало количество потребленной пищи на 12%. При этом количество потребляемой энергии в сутки находилось в зависи-

мости от типа диеты, а также взаимодействия между факторами (диета – *P. maxima*) (табл. 2).

В ходе настоящего исследования выявлено, что концентрация глюкозы в сыворотке крови животных, содержащихся на ВЖД, не отличалась от контрольных значений. При этом употребление экстракта *P. maxima* на фоне СТД и ВЖД приводило к снижению уровня глюкозы в сыворотке на 12 и 11% от соответствующих контролей (табл. 3). Концентрация инсулина в сыворотке экспериментальных животных не характеризовалась достоверными

различиями среди групп. Уровень инсулина у ВЖД-крыс на 25% превышал контрольные значения. Употребление экстракта *P. maxima* на фоне ВЖД приводило к снижению циркулирующего инсулина на 18%.

Многофакторный дисперсионный анализ выявил достоверное влияние употребления экстракта *P. maxima* на уровень глюкозы сыворотки. Однако использование модуля ANOVA не продемонстрировало достоверных влияний факторов на концентрацию инсулина (табл. 4).

Таблица 1. Морфометрические показатели и пищевое поведение экспериментальных животных

Параметр	Группа			
	СТД	ВЖД	СТД-Р.м.	ВЖД-Р.м.
Масса тела, г	283,00±15,28	301,00±19,63	274,60±46,77	258,80±18,05
ИМТ	0,58±0,03	0,62±0,03	0,56±0,03†	0,55±0,03†
ОЖ/ОГ	1,12±0,01	1,17±0,04*	1,15±0,03	1,13±0,01
ПМ ЖТ, г	6,52±2,47	13,35±2,44*	6,94±1,73†	8,62±1,66†
РП ЖТ, г	3,35±1,24	5,58±1,37*	3,20±1,19†	3,90±1,61†

Примечание: * – достоверно относительно СТД-контроля; † – достоверно относительно ВЖД-контроля; § – достоверно относительно СТД – Р.м.

Таблица 2. Влияние различных групп факторов и их взаимодействия на основные морфометрические параметры, определяемые у экспериментальных животных, по данным многофакторного дисперсионного анализа (значения *p*)

Параметр	Диета	<i>P. maxima</i>	Взаимодействие
Масса, г	0,924990	0,041438*	0,159661
ИМТ	0,356354	0,015464*	0,253332
ОЖ/ОГ	0,174317	0,721218	0,026126*
ПМ ЖТ	0,000161*	0,027364*	0,010114*
РП ЖТ	0,018770*	0,123884	0,193739
ИО	0,000069*	0,120930	0,046757*
Ккал/сут	0,000018*	0,152320	0,000001*

Примечание: * – достоверность влияния при *p* < 0,05.

Таблица 3. Сывороточная концентрация глюкозы и инсулина у экспериментальных животных

Группа	Глюкоза, ммоль/л	Инсулин, мМЕ/л
СТД	11,54 ± 1,23	3,01 ± 0,97
ВЖД	11,55 ± 0,73	3,98 ± 0,89
СТД-Р.м.	10,10 ± 1,19 *†	3,27 ± 1,06
ВЖД-Р.м.	10,26 ± 0,74 *†	3,26 ± 0,95

Примечание: см. табл. 1.

Таблица 4. Влияние различных групп факторов и их взаимодействия на концентрацию глюкозы и инсулина у экспериментальных животных по данным многофакторного дисперсионного анализа (значения *p*)

Параметр	Диета	<i>P. maxima</i>	Взаимодействие
Глюкоза	0,864739	0,014193	0,878141
Инсулин	0,553091	0,903283	0,231505

Примечание: см. табл. 2.

Таблица 5. Концентрация цитокинов и адипокинов в сыворотке экспериментальных животных

Параметр	Группа			
	СТД	ВЖД	СТД-Р.м.	ВЖД-Р.м.
Адипонектин, нг/мл	32,79±10,90	30,81±9,91	26,94±6,78	33,35±10,08
Лептин, нг/мл	178,92±35,76	363,92±119,11*	205,38±55,10†	174,28±31,55†
МСР-1, нг/мл	0,15±0,04	1,02±0,20*	0,20±0,06†	0,21±0,08†
ФНО-α, пг/мл	0,04±0,01	0,04±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01
ИЛ-6, пг/мл	52,31±11,35	66,07±20,69	55,84±12,65	51,14±10,06

Примечание: см. табл. 1.

Таблица 6. Влияние различных групп факторов и их взаимодействия на адипоцитокиновый профиль экспериментальных животных по данным многофакторного дисперсионного анализа (значения p)

Параметр	Диета	<i>P. maxima</i>	Взаимодействие
Адипонектин	0,486947	0,952355	0,296349
Лептин	0,034701*	0,026300*	0,029958*
МСР-1	0,006489*	0,018866*	0,008106*
ФНО-α	0,625512	0,049815*	0,842375
ИЛ-6	0,628844	0,545958	0,969612

Примечание: см. табл. 2.

Уровень адипонектина в сыворотке также не характеризовался различиями, наряду с этим ANOVA не выявил влияния исследуемых факторов на данный параметр (табл. 5). Наиболее выраженные различия были отмечены в концентрации лептина. Так, у ВЖД-крыс отмечалось более чем двухкратное увеличение концентрации лептина в сыворотке. При этом, употребление экстракта *P. maxima* на фоне ВЖД нивелировало данное увеличение. Введение экстракта *P. maxima* животным на СТД не приводило к достоверному изменению концентрации лептина в сыворотке по сравнению с СТД-контролем. Проведение ANOVA выявило достоверное влияние типа диеты, употребления экстракта, а также взаимодействия между этими факторами. Среди провоспалительных цитокинов наиболее выраженные изменения отмечались в случае МСР-1. Концентрация МСР-1 в сыворотке ВЖД-крыс характеризовалась 7-кратным увеличением по сравнению с СТД-контролем.

Прием экстракта *P. maxima* в свою очередь приводил к нормализации данного показателя. Употребление *P. maxima* на фоне СТД не приводило к достоверному изменению уровня МСР-1 в сыворотке животных относительно СТД-контроля. Как и в случае лептина, концентрация МСР-1 находилась под влиянием как отдельных факторов (дие-

та, *P. maxima*), так и взаимодействия между последними. Концентрация ФНОα у СТД и ВЖД-крыс не имела различий. В то же время, употребление экстракта *P. maxima* приводило к снижению уровня ФНОα в сыворотке животных, находящихся на обеих диетах приводило к 25% снижению уровня кахексина относительно соответствующих контрольных групп. ANOVA также выявил достоверное влияние употребления *P. maxima* на концентрацию ФНОα в сыворотке экспериментальных животных. Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови ВЖД-крыс превышал контрольные значения на 26%. Употребление экстракта *P. maxima* на фоне ВЖД приводило к уменьшению концентрации циркулирующего ИЛ-6 на 29%. Введение *P. maxima* на фоне СТД не приводило к значительным изменениям уровня ИЛ-6 в сыворотке относительно контроля. При этом ANOVA не выявил достоверного влияния исследуемых факторов на данный параметр.

При употреблении ВЖД у экспериментальных животных отмечалось избыточное отложение ЖТ, проявляющееся увеличением массы околоматочной и ретроперитонеальной ЖТ, а также повышение индекса ожирения. При этом наблюдалось развитие эндокринной дисфункции ЖТ, характеризующееся резким увеличением сывороточного уровня лептина, что свидетельствует о фор-

мировании лептинорезистентности [5]. Также под влиянием высокожирового рациона наблюдается развитие инсулинорезистентности, являющейся одним из патогенетических звеньев развития ожирения и метаболического синдрома [7]. Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6) и особенно МСР-1 свидетельствует о развитии системного воспаления, которое, согласно современным представлениям, является ключевым звеном патогенеза ожирения [10]. Таким образом, используемая нами ВЖД позволила смоделировать у экспериментальных животных состояние избыточного отложения жировой ткани, сопровождающееся всеми основными проявлениями данного патогенетического процесса (эндокринная дисфункция ЖТ, системное воспаление).

Исследование влияния подорожника наибольшего на процессы адипогенеза *in vivo* показало, что употребление *P. maxima* экспериментальными животными на фоне ВЖД препятствовало развитию избыточного отложения жировой ткани, о чем свидетельствует уменьшение массы исследуемых жировых депо, а также ИО по сравнению с ВЖД-контролем. Более того, у ВЖД-Р.м.-крыс отмечалось также выраженное снижение уровня лептина, что, с одной стороны, указывает на снижение количества ЖТ, а с другой стороны, свидетельствует о восстановлении эндокринной функции ЖТ. Помимо этого, употребление *P. maxima* на фоне ВЖД препятствовало развитию инсулинорезистентности. Несмотря на то, что уровень инсулина не различался среди групп животных, концентрация глюкозы в сыворотке животных, получающих экстракт

P. maxima был достоверно ниже по сравнению с контрольными группами. Таким образом, в качестве возможных механизмов антиадипогенного действия *P. maxima* могут выступать противовоспалительный и антидиабетический эффекты, а также антиоксидантное действие. С антиоксидантным эффектом также связан и противовоспалительный эффект, что обусловлено причинно-следственными взаимоотношениями между данными процессами [16]. Кроме того, имеются данные о прямом противовоспалительном влиянии ряда полифенолов на развитие воспаления [15]. Антидиабетический эффект *P. maxima* может быть обусловлен антиоксидантным действием экстракта [18]. Однако не исключен непосредственный инсулиномиметический эффект биологически активных веществ, содержа-

щихся в *P. maxima* [13]. При рассмотрении механизмов антиадипогенного действия *P. maxima* также необходимо иметь ввиду возможность прямого влияния биологически активных веществ на клеточный цикл адипоцита [14].

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что *P. maxima*, собранный в степном Предуралье с резко-континентальным климатом, обладает антиадипогенным действием при использовании модели алиментарного ожирения на крысах линии Wistar.

ВЫВОДЫ

1. Употребление экстракта подорожника наибольшего предотвращает развитие алиментарного ожирения у крыс линии Wistar.
2. Употребление экстракта *P. maxima* предотвращает развитие эндокринной дисфункции жировой ткани, что проявляется нормализацией уровня лептина, а также провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.
3. Экстракт *P. maxima* предотвращает развитие инсулинорезистентности, вызванной употреблением высокожировой диеты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. X изд. М.: Медицина. 1968. 1080 с.
2. *Соснина С.А.* Сравнительное фармакогностическое изучение, стандартизация сырья и фитопрепаратов видов рода *Plantago* L.: Автореф. канд. дисс. Пермь. 2009. 140 с.
3. *Beara I.N., Lesjak M.M., Jovin E.D., Balog K.J., Anackov G.T., Orčić D.Z., Mimica-Dukić N.M.* Plantain (*Plantago* L.) species as novel sources of flavonoid antioxidants // *J. Agric Food Chem.* 2009. V. 57(19). P. 9268–9273.
4. *Chiesi M., Huppertz C., Hofbauer K.G.* Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives // *Trends Pharmacol Sci.* 2001. V. 22(5). P. 47–54.
5. *Enriori P.J., Evans A.E., Sinnayah P., Cowley M.A.* Leptin resistance and obesity // *Obesity (Silver Spring).* 2006. V. 14(5). P. 254S–258S.
6. *González-Castejón M., Rodríguez-Casado A.* Dietary phytochemicals and their potential effects on obesity: a review // *Pharmacol Res.* 2011. V. 64(5). P. 438–455.
7. *Kahn B.B., Flier J.S.* Obesity and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* 2000. V. 106(4). P. 473–481.
8. *Mangge H., Summers K., Almer G., Prassl R., Weghuber D., Schnedl W., Fuchs D.* Antioxidant Food Supplements and Obesity-Related Inflammation // *Current medicinal chemistry.* 2013. V. 20(18). P. 2330–2337.
9. *Matsuzawa-Nagata N., Takamura T., Ando H., Nakamura S., Kurita S., Misu H., Ota T., Yokoyama M., Honda M., Miyamoto K., Kaneko S.* Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity // *Metabolism.* 2008. V. 57(8). P. 1071–1077.

10. Maury E., Brichard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010. V. 314(1). P. 1–16.
11. Nemereshina O.N., Gusev N.F. Анатомо-морфологические особенности перспективного растения степного Урала *Plantago maxima* Juss. et Jacq // *Биофармацевтический журнал.* 2015. Т. 7(4). С. 22–30.
12. Nemereshina O.N., Tinkov A.A., Gritsenko V.A., Nikonorov A.A. Influence of Plantaginaceae species on *E. coli* K12 growth in vitro: Possible relation to phytochemical properties // *Pharmaceutical biology.* 2014. V. 53(5). P. 715–724.
13. Paoli P., Cirri P., Caselli A., Ranaldi F., Bruschi G., Santi A., Camici G. The insulin-mimetic effect of Morin: a promising molecule in diabetes treatment // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. V. 1830(4). P. 3102–1311.
14. Rayalam S., Della-Fera M.A., Baile C.A. Phytochemicals and regulation of the adipocyte life cycle // *J. Nutr. Biochem.* 2008. V. 19(11). P. 717–726.
15. Siriwardhana N., Kalupahana N.S., Cekanova M., Lemieux M., Greer, B. Moustaid-Moussa N. Modulation of adipose tissue inflammation by bioactive food compounds // *J. Nutr. Biochem.* 2013. V. 24. P. 613–623.
16. Srivastava S.K., Yadav U.C., Reddy A.B., Saxena A., Tammali R., Shoeb M., Ansari N.H., Bhatnagar A., Petrash M.J., Srivastava S., Ramana K.V. Aldose reductase inhibition suppresses oxidative stress-induced inflammatory disorders // *Chem. Biol. Interact.* 2011. V. 191(1–3). P. 330–338.
17. Taylor B.A., Phillips S.J. Detection of obesity QTLs on mouse chromosomes 1 and 7 by selective DNA pooling // *Genomics.* 1996. V. 34(3). P. 389–398.
18. Yasunari K., Kohno M., Kano H., Yokokawa K., Minami M., Yoshikawa J. Antioxidants improve impaired insulin-mediated glucose uptake and prevent migration and proliferation of cultured rabbit coronary smooth muscle cells induced by high glucose // *Circulation.* 1999. V. 99(10). P. 1370–1388.

Поступила после доработки 9 октября 2015 г.

PLANTAGO MAXIMA EXTRACT AS A PREPARATION PREVENTING DEVELOPMENT OF ENDOCRINE DYSFUNCTION IN A MODEL OF DIET-INDUCED OBESITY

© Authors, 2016

A.A. Tinkov

Ph.D. (Med.), Assistant of Department of Biochemistry, Orenburg State Medical University;
Researcher, Laboratory of Biotechnology and Applied Bioelementology, Yaroslavl State University
E-mail: tinkov.a.a@gmail.com

E.R. Gatiatulina

Assistant of Department of Biochemistry, Orenburg State Medical University
E-mail: gatiatulina@hotmail.com

O.N. Nemereshina

Ph.D. (Biol.), Associate Professor of Department of Biochemistry, Orenburg State Medical University
E-mail: olga.nemerech@rambler.ru

E.V. Popova

Ph.D. (Med.), Associate Professor of Department of Biochemistry, Orenburg State Medical University
E-mail: pmvug@inbox.ru

A.A. Nikonorov

Dr.Sc. (Med.), Professor, head of Department of Biochemistry, Orenburg State Medical University
E-mail: nikonorov_all@mail.ru

The aim of the study was to investigate the combined effect of the extract of *Plantago maxima* on the basic pathogenesis of alimentary obesity in female Wistar rats. I and II groups of animals were kept on a standard (SD) and high-fat (HFD) diets, respectively, and were a control. Animals of III and IV groups received extract of *Plantago maxima* as drinking water against the background of SD and HFD respectively. Results of the study showed that the use of extracts of plantain on the background of HFD leads to a significant reduction of a number of morphometric parameters of obesity (body mass index, weight, parametrial and retroperitoneal adipose tissue) with regard to HFD-control values. Despite the lack of significant differences in serum concentration of glucose in HFD and SD groups of rats the use of the investigated extract was accompanied by some reduction in this indicator. This HFD-induced increase in insulin levels in serum is fully leveled by the using of the extract. Studying the level of adipokines found that the most pronounced differences were observed at the concentration of leptin. Thus, in HFD rats had a greater than 2-fold increase in serum leptin concentrations. At the same time the use of extract of *P. maxima* against the background HFD leveled this increase. Among proinflammatory cytokines most pronounced changes were observed in the case of MCP-1. The concentration of MCP-1 in serum HFD animals characterized by a 7-fold increase compared to SD control. In turn, admission of the extract of *P. maxima* leads to the normalization of this index. Thus, the results of the study showed that *P. maxima* collected in the Urals steppe with a sharply continental climate has antiadipogenic action with the using of models of alimentary obesity on Wistar rats.

Key words: *Plantago maxima*, experimental obesity, endocrine dysfunction.

References

1. Gosudarstvennaja farmakopeja SSSR. H izd. M.: Medicina. 1968. 1080 s.
2. Sosnina S.A. Sravnitel'noe farmakognosticheskoe izuchenie, standartizacija syr'ja i fitopreparatov vidov roda *Plantago* L.: Avtoref. kand. diss. Perm'. 2009. 140 s.

3. Beara I.N., Lesjak M.M., Jovin E.D., Balog K.J., Anackov G.T., Orčić D.Z., Mimica-Dukić N.M. Plantain (*Plantago L.*) species as novel sources of flavonoid antioxidants // *J. Agric Food Chem.* 2009. V. 57(19). P. 9268–9273.
4. Chiesi M., Huppertz C., Hofbauer K.G. Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives // *Trends Pharmacol Sci.* 2001. V. 22(5). P. 47–54.
5. Enriori P.J., Evans A.E., Sinnayah P., Cowley M.A. Leptin resistance and obesity // *Obesity (Silver Spring)*. 2006. V. 14(5). P. 254S–258S.
6. González-Castejón M., Rodríguez-Casado A. Dietary phytochemicals and their potential effects on obesity: a review // *Pharmacol Res.* 2011. V. 64(5). P. 438–455.
7. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* 2000. V. 106(4). P. 473–481.
8. Mangge H., Summers K., Almer G., Prassl R., Weghuber D., Schnedl W., Fuchs D. Antioxidant Food Supplements and Obesity-Related Inflammation // *Current medicinal chemistry.* 2013. V. 20(18). P. 2330–2337.
9. Matsuzawa-Nagata N., Takamura T., Ando H., Nakamura S., Kurita S., Misu H., Ota T., Yokoyama M., Honda M., Miyamoto K., Kaneko S. Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity // *Metabolism.* 2008. V. 57(8). P. 1071–1077.
10. Maury E., Brichard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010. V. 314(1). P. 1–16.
11. Nemereshina O.N., Gusev N.F. Анатомо-морфологические особенности перспективного растения степного Урала *Plantago maxima* Juss. et Jacq // *Биофармацевтический журнал.* 2015. Т. 7(4). С. 22–30.
12. Nemereshina O.N., Tinkov A.A., Gritsenko V.A., Nikonov A.A. Influence of Plantaginaceae species on *E. coli* K12 growth in vitro: Possible relation to phytochemical properties // *Pharmaceutical biology.* 2014. V. 53(5). P. 715–724.
13. Paoli P., Cirri P., Caselli A., Ranaldi F., Bruschi G., Santi A., Camici G. The insulin-mimetic effect of Morin: a promising molecule in diabetes treatment // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. V. 1830(4). P. 3102–3111.
14. Rayalam S., Della-Fera M.A., Baile C.A. Phytochemicals and regulation of the adipocyte life cycle // *J. Nutr. Biochem.* 2008. V. 19(11). P. 717–726.
15. Siriwardhana N., Kalupahana N.S., Cekanova M., Lemieux, M., Greer, B., Moustaid-Moussa N. Modulation of adipose tissue inflammation by bioactive food compounds // *J. Nutr. Biochem.* 2013. V. 24. P. 613–623.
16. Srivastava S.K., Yadav U.C., Reddy A.B., Saxena A., Tammali R., Shoeb M., Ansari N.H., Bhatnagar A., Petrash M.J., Srivastava S., Ramana K.V. Aldose reductase inhibition suppresses oxidative stress-induced inflammatory disorders // *Chem. Biol. Interact.* 2011. V. 191(1–3). P. 330–338.
17. Taylor B.A., Phillips S.J. Detection of obesity QTLs on mouse chromosomes 1 and 7 by selective DNA pooling // *Genomics.* 1996. V. 34(3). P. 389–398.
18. Yasunari K., Kohno M., Kano H., Yokokawa K., Minami M., Yoshikawa J. Antioxidants improve impaired insulin-mediated glucose uptake and prevent migration and proliferation of cultured rabbit coronary smooth muscle cells induced by high glucose // *Circulation.* 1999. V. 99(10). P. 1370–1388.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ !

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений приглашает принять участие в Международной научно-практической конференции «**Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине**» (к 85-летию ФГБНУ ВИЛАР и 65-летию Ботанического сада).
Конференция очная, дата проведения – **23-25 июня 2016 г.**

Направления конференции:

1. Мобилизация биоразнообразия флоры РФ с целью создания лекарственных средств: ресурсы, сырьевая база, методы обследования и анализа, экология видов лекарственных растений, сохранение генофонда, интродукция.
2. Лекарственное растениеводство: современные аспекты развития (возделывание, селекция, семеноводство, защита растений, культура клеток, микрклональное размножение, цитогенетические исследования).
3. Метаболом биообъектов: системное изучение с целью формирования подходов по оценке качества и безопасности, фитометаболомика.
4. Вторичные метаболиты фитообъектов: особенности формирования как целевых продуктов.
5. Фитохимическое изучение и стандартизация лекарственных растений и субстанций: инновационные подходы к созданию современных лекарственных форм.
6. Доклинические и клинические исследования фитопрепаратов: актуальные проблемы создания новых эффективных и безопасных лекарственных средств.

Приём материалов (тексты статей) – не позднее **20 апреля 2016 г.**

Время доклада 20 мин, сообщения – 10 мин.

Обращаться в оргкомитет конференции по тел.:

8(495)388-59-27, Зайко Леонид Николаевич – e-mail: vilarnii@mail.ru;

8(495)388-48-55, Масляков Валерий Юрьевич – e-mail: maslyakoff@mail.ru;

8(926) 430-33-30, Бушуева Гульнара Раисовна – e-mail: gulnara.khab@mail.ru