



Гипогликемическое действие антидиабетического сбора «Чорбарг» в эксперименте

Б.А. Ишанкулова, М.Х. Музафарова, У.П.Юлдашева

Кафедра фармакологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Экспериментальные исследования, описанные в статье посвящены изучению гипогликемического эффекта нового сбора «Чорбарг» на течение адреналиновой гипергликемии у белых крыс. Авторы изучили степень токсичности сбора «Чорбарг» на основные функции печени при длительном 5-ти месячном применении. В ходе исследований получены положительные эффекты, в результате которых отмечено, что эффективность нового сбора превосходит по сахароснижающему действию свой прототип, известный антидиабетический сбор «Арфазетин» (Россия). Сбор «Чорбарг» может быть рекомендован для клинических исследований больным сахарным диабетом II типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, сбор «Чорбарг», гипогликемическое действие, хроническая токсичность

АКТУАЛЬНОСТЬ. Сахарный диабет (СД) является наиболее распространённым эндокринным заболеванием, которое, к сожалению, в последнее десятилетие стали называть всемирной неинфекционной эпидемией. По данным ВОЗ, в мире насчитывают более 200 млн. больных диабетом, а к 2025 году предполагают, что количество больных сахарным диабетом превысит 300 млн.[1]. Это значит, что будут расти осложнения, возникающие в результате метаболических нарушений, вызванных гипергликемией.

В настоящее время расшифрованы патогенетические механизмы сахарного диабета и предложены эффективные методы его лечения, однако, основные проблемы терапии этого заболевания ещё не решены.

В лечении сахарного диабета помимо гормональных и синтетических препаратов немаловажное место занимают и растительные средства. Лекарственные растения имеют ряд преимуществ перед синтетическими препаратами. Они малотоксичные, оказывают мягкое действие, могут длительно применяться без существенных побочных эффектов, прежде всего аллергических реакций. Кроме того, препараты из лекарственных растений хорошо сочетаются с синтетическими средствами, усиливая их терапевтический эффект [2].

В работах многих исследователей показано, что эфиромасличные, флавоноидсодержащие лекар-

ственные растения, а также растения, насыщенные такими биологическим активными веществами, как витамины С, Р, органические кислоты и др. обладают достаточно выраженными антидиабетическими действиями [3]. Таджикистан располагает большими ресурсами подобных лекарственных растений, которые всё ещё остаются недостаточно изученными.

В связи с этим, нами был проведён поиск наиболее перспективных лекарственных растений из числа местной эндемы, обладающих сахароснижающим действием. В результате были выбраны следующие лекарственные растения - молодые листья винограда культурного, грецкого ореха, тутовника и лавровые листья, имеющие большие промышленные запасы в нашей республике. На основе листьев четырёх перечисленных растений мы и создали сбор с условным названием «Чорбарг» («Четрёхлистник»).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучение гипогликемического действия настоя сбора «Чорбарг» у белых крыс и определение степени безвредности при его длительном применении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Эксперименты проводились на 36 белых беспородных крысах обоего пола весом 190-250гр. Для изучения сахароснижающего действия из признанных моделей гипергликемии нами была выбрана адреналиновая (стрессорная) гипергликемия. Адреналиновую гипергликемию вызывали путём внутрибрюшинного введения 0,1% раствора адреналина гидрохлорида животным из



расчёта 1 мг/кг массы, предварительно голодавшим в течение 12 часов [4]. Настой сбора «Чорбарг» (1:10) готовили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи СССР [5].

После проведения нескольких опытов по подбору оптимальной терапевтической дозы настоя сбора «Чорбарг», мы остановились на дозе 5 мл/кг массы животного. Настой вводили внутривенно (в/в) за 30 мин. до инъекции адреналина гидрохлорида. Концентрацию сахара в сыворотке крови крыс определяли до, через 15 и 45 минут с момента введения инъекции адреналина ортотолуидиновым методом. Согласно критериям доказательной медицины нами для сравнения специфического эффекта был выбран известный антидиабетический сбор «Арфазетин», разработанный Всесоюзным институтом лекарственных растений ВИЛР [6]. Кровь для исследования в количестве 0,5 мл брали в асептических условиях путём рассечения нижней десны крыс.

Помимо изучения специфической активности, во время доклинических исследований в опытах на животных фармакологическое вещество тестируют на хроническую токсичность. Это означает то, что наносит ли препарат при длительном его применении вред организму, который может выражаться в расстройстве физиологических функций или нарушений морфологии органов и тканей. Эти исследования на животных проводят в соответствии со стандартами GLP (Good Laboratorial Practice). GLP-свод положений используется для проведения качественных лабораторных исследований, анализа и обобщения полученных результатов [7,8].

В наших исследованиях о проявлении хронической токсичности сбора «Чорбарг» судили по некоторым показателям функции печени – по содержанию общего белка и холестерина, а также по активности таких ферментов, как АсАТ, АлАТ опытных и контрольных крыс, после 5-ти месячного внутривенного (в/в) введения препарата. Также наблюдали за общим состоянием животных.

Эксперименты проводили на 30 белых крысах обоего пола весом 180-220 гр. Настой «Чорбарг» вводили крысам в течение 5-ти месяцев. Свежеприготовленный настой (1:10) ежедневно вводился в/в в одно и то же время.

В связи с вышеуказанным, проведённые эксперименты были разделены на 2 серии опытов:

в 1-ой серии изучали гипогликемическое действие сбора «Чорбарг» (табл.1), а во 2-ой - степень безвредности сбора на крысах в течение 5-ти месячного эксперимента (табл.2).

В 1-ой серии животные были разделены на 4 группы:

- интактные, которым в/в ввели из расчёта 5 мл/кг массы крыс дистиллированную воду;
- контрольные, то есть без лечения, которым после 12-ти часового голодания в/в вводили адреналин гидрохлорид, а за 30 минут до него дистиллированную воду в дозе 5 мл/кг массы;
- опытные животные, получившие до инъекции адреналина в/в настой сбора «Чорбарг» (1:10) в дозе 5 мл/кг;
- опытные животные, получившие по той же схеме и дозе настой сбора «Арфазетин».

Во 2-ой серии эксперимента животные были разделены на 3 группы: 1- контрольная, в которой крысам ежедневно в/в вводили дистиллированную воду из расчёта 5 мл/кг массы; 2- опытная в которой животным в/в вводили настой «Чорбарг» из расчёта 2 мл/кг массы; 3- также опытная, в которой крысам в/в вводили настой «Чорбарг» из расчёта 5 мл/кг массы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Исследование уровня сахара в крови экспериментальных животных выявило следующую динамику (табл.1). В контрольной группе уже через 15 мин. после инъекции адреналина гидрохлорида содержание сахара в крови резко увеличилось, составляя $7,4 \pm 0,8$ ммоль/л (исходный показатель $4,4 \pm 0,2$ ммоль/л), т.е. повысилось на 168,4%. Через 45 мин. уровень сахара несколько снизился, достигая $6,6 \pm 0,6$ ммоль/л (150%). В опытной серии где, животным предварительно в/в был введен настой сбора «Чорбарг», на 15 минуте после инъекции адреналина уровень сахара повышался незначительно по сравнению с контрольными животными. Иначе говоря, если в контрольной серии показатель был на 68,4% больше по сравнению с исходными цифрами, то в исследуемой группе – на 25%. Следовательно, данные опытных животных значительно ниже соответствующего срока контрольной группы животных ($P < 0,001$).

На 45 минуте экспериментального исследования в сыворотке крови крыс, получивших данный настой содержание сахара снижалось, приближаясь к исходным показателям, составляя $5,1 \pm 0,2$ ммоль/л (115%).

Настой сбора «Арфазетин», введённый в/в за 30 мин до инъекции также уменьшал гипергликемическое действие адреналина гидрохлорида - через 15 мин. содержание сахара в сыворотке крови составило $6,2 \pm 0,3$ ммоль/л, а через 45 мин. постепенно снизилось до $5,9 \pm 0,1$ ммоль/л (144% и 137% соответственно). Однако эти показатели уступали настою сбора «Чорбарг» (табл.1).

**ТАБЛИЦА 1. ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СБОРА «ЧОРБАРГ» ПРИ АДРЕНАЛИНОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ У БЕЛЫХ КРЫС (M±m)**

№	Серия опытов и дозы на кг массы	Концентрация сахара в крови (в ммоль/л)		
		Исходный показатель, принятый за (100%)	15 мин.	45 мин.
1.	Интактные, дистиллированная вода 5мл (n=6)	4,3±0,4 100%**	<u>4,2±0,5</u> 0,01*	<u>4,3±0,3</u> 0,003*
2.	Контрольная, адреналина гидрохлорид + дистиллированная вода 5мл (n=10)	4,4±0,2 100%**	<u>7,4±0,8</u> 0,01* (168,4%)	<u>6,6±0,6</u> 0,001* (150%)
3.	Опытная, сбор «Чорбарг» в/ж, 5мл (n=10)	4,4±0,3 100%**	<u>5,5±0,5</u> 0,05* (125%)	<u>5,1±0,2</u> 0,02* (115,9%)
4.	Опытная, сбор «Арфазетин» в/ж, 5мл (n=10)	4,3±0,1 100%**	<u>6,2±0,3</u> 0,05* (144%)	<u>5,9±0,1</u> 0,001* (137,2%)

Примечание: *Р значение контрольной серии дано по сравнению с соответствующими показателями интактной серии, а для опытной серии – по сравнению с контрольной серией; **в процентах по сравнению с исходными показателями, принятыми за 100%

Что касается опытов по изучению хронической токсичности, то в результате ежедневного 5-ти месячного введения настоя «Чорбарг» в дозах 2 и 5 мл/кг массы животного, содержание белка в сыворотке крови почти не изменилось. Следует отметить, что сбор достоверно снижал концентрацию холестерина в крови, особенно в дозе 5мл/кг массы (P<0,01). Уровень ферментов АсАТ и АлАТ не изменялся (табл.2).

При ежедневном наблюдении за животными контрольной и опытной группы внешний вид (шерсть и кожные покровы) и двигательная активность не

изменились. Патологических изменений или признаков аллергии на видимых слизистых и кожных покровах у животных, получавших ежедневно настой «Чорбарг» не выявлены.

Итак, настой «Чорбарг», введённый в/ж в дозах 2 и 5 мл/кг массы крысам в течение 5-ти месяцев не оказывал каких-либо изменений со стороны белковой и ферментообразовательной функции печени. Однако содержание холестерина он заметно снижал. Эти свойства крайне ценны для антидиабетических препаратов в терапии больных сахарным диабетом и профилактики его ангиопатий.

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ОБЩЕГО БЕЛКА И ФЕРМЕНТОВ ПЕРЕАМИНИРОВАНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ В ТЕЧЕНИЕ 5-ТИ МЕСЯЦЕВ В/Ж НАСТОЙ «ЧОРБАРГ» (1:10) (В СРЕДНЕМ ПО 8-10 СЛУЧАЕВ В КАЖДОЙ СЕРИИ, M±m)

Показатели	Серия опытов и дозы на кг массы		
	Контрольная дист. вода 5мл	Настой «Чорбарг» (1:10) 2 мл	Настой «Чорбарг» (1:10) 5мл
Общий белок, г/л	68,0±1,4 100%	<u>70,0±3,0</u> (102,9%) <0,5*	<u>71,0±2,1</u> (104,4%) <0,5*
Холестерин, ммоль/л	4,6±0,2 100%	<u>2,1±0,5</u> (5,6%) >0,1*	<u>1,2±0,4</u> (26,1%) >0,2*
АлАТ, нмоль/л	2,9±0,4 100%	<u>2,7±0,4</u> (93,1%) <0,5*	<u>5,1±0,2</u> 0,02* (115,9%)
АсАТ, нмоль/л	2,9±0,5 100%	<u>2,6±0,5</u> (89,6%) <0,5*	<u>2,1±0,4</u> (72,4%) <0,5*

Примечание: *Р - различия в группах статистически значимы



ТАКИМ ОБРАЗОМ, сбор «Чорбарг» обладает достаточно эффективным гипогликемическим действием. Эти свойства присущи сбору благодаря наличию в его лекарственных растениях ингредиентов – биологических активных веществ, таких как эфирные масла, флавоноиды, полифенолы, органические кислоты, витамины С и Р, микро- и макроэлементы и др., которые вполне вероятно способствуют регенерации β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Эти данные позволяют в перспективе, после проведения клинических испытаний назначать сбор больным сахарным диабетом II типа в качестве монотерапии или в комплексе с другими препаратами в течение длительного времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bloomgarden Z.T. Developments in diabetes and insulin resistance Diabetes Care / Z.T.Bloomgarden. -2006-Vol.29-P. 161
2. Ишанкулова Б.А. Состояние и перспективы изучения некоторых сахароснижающих лекарственных растений Таджикистана / Б.А.Ишанкулова// Материалы 56-й годич. научной практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Сборник трудов, Душанбе. -2008. - с.49
3. Ходжиматов М. Дикорастущие лекарственные растения / М.Ходжиматов. -Душанбе, Тадж. сов. энциклопедия.-1986. -254 с.
4. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ /В.В.Гацура // М.: Медицина. -1977.- 144 с.
5. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье МЗ СССР, 11-е изд. – М.: Медицина, -1990. -С. 336– 400
6. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология / С.Я.Соколов. Медицинское информационное агентство// -М., -2005. - 954 с.
7. Аляутдин Р.Н. Фармакология / Р.Н.Аляутдин. -Учебник для вузов, -М, ГЭОТАР-МЕДИА, -2008. - 706 с.
8. Кукес В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия /В.Г.Кукес, А.К.Стародубцева //Учебник для вузов, -М, ГЭОТАР – МЕДИА, -2006. -631 с.

Summary

Hypoglycemic effect of antidiabetic collection «Chorbarg» in experiment

B.A. Ishankulova, M.H. Muzafarova, U.P. Yuldasheva

Experimental studies devoted to the study of hypoglycemic effect of the new collection «Chorbarg» on the currency of adrenalin' hyperglycemia in albino rats described in the article. The harmlessness of the collection «Chorbarg» on the main function of the liver during long-term 5-month application was studied. The studies has shown that the effectiveness of the new collection is superior to hypoglycemic action of its prototype known as antidiabetic collection «Arfazetin» (Russia). Collecting «Chorbarg» can be recommended for clinical use to patients with diabetes mellitus type II.

Key words: diabetes mellitus, the collection «Chorbarg», hypoglycemic effect, chronic toxicity

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Б.А. Ишанкулова – зав. кафедрой фармакологии ТГМУ;
Таджикистан, Душанбе, пр.Рудаки,139,
E-mail: ishankulova@mail.ru