

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ДЖАФАРОВА РЕНА ЭНВЕР кызы
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
АНТИДИАБЕТИЧЕСКОГО СБОРА И ЭКСТРАКТОВ
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
(экспериментальное исследование)

3209.01 – «Фармакология, клиническая фармакология»

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора наук по биологии

Баку – 2015

Диссертационная работа выполнялась в отделе фармакологии и токсикологии Научно-Исследовательского Центра Азербайджанского Медицинского Университета

Научные консультанты:

з.д.н., доктор медицинских наук, профессор
з.д.н., доктор медицинских наук, профессор

Р.М. Мамедгасанов
Г.Ш.Гараев

Официальные оппоненты:

доктор фармацевтических наук, профессор
Член-корр.НАН КР

М.Н.Велиева

доктор медицинских наук, профессор
доктор биологических наук

А.З.Зурдинов
Л.А.Смирнова

Ведущая организация: Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, кафедра фармакологии фармацевтического факультета (Киев, Украина)

Защита состоится « 26 » __05_2015 года в _____ часов в разовом Диссертационном совете ВД 03.013 при Азербайджанском Медицинском Университете

Адрес: AZ-1022, Баку, ул. Марданов Гардашлары, 100 (физико-химический корпус АМУ, кафедра патофизиологии, 2-ой этаж)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета.

Автореферат разослан « __ » _____ 2015 года

Ученый секретарь разового
Диссертационного совета
ВД 03.013 доктор
медицинских наук, профессор

Аллахвердиев М.К.

Актуальность. Сахарный диабет (СД) – заболевание, связанное с относительной или абсолютной недостаточностью инсулина и сопровождаемое нарушением углеводного и других видов обмена веществ, а также поражением многих органов и тканей (Балаболкин М.И. и др.,2007; Дедов И.И. и др.,2011). По сообщению экспертов ВОЗ во всех странах мира каждые 10-15 лет число больных увеличивается почти в 2 раза. Число больных СД в Азербайджане тоже из года в год увеличивается. Особое беспокойство вызывает факт увеличения количества больных среди молодежи.

Развитие диабета обусловлено инсулинрезистентностью и нарушением функции β -клеток поджелудочной железы (Аметов А.С., 2008). Однако в последние годы в патогенезе развития СД особое значение придают свободнорадикальным процессам: аутоокисление глюкозы при СД приводит к избыточному образованию свободных радикалов, которые активизируют процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) (Романов, Д. А.,2011; Sohal, R.,2010). Ослабление естественной системы антиоксидантной защиты организма при СД приводит к еще большей активации перекисных механизмов, что наряду с гипергликемией и дислипидемией становится причиной нарушения проницаемости фосфолипидной мембраны клеток периферических тканей, толерантности к инсулину, повреждению β -клеток островков Лангерганса (Robertson R., 2004). Увеличение "жесткости" фосфолипидного бислоя мембран клеток при повышении ПОЛ приводит к нарушению инсулинсвязывающей активности рецепторов, что не позволяет везикулам с транспортными белками GLUT-1 (инсулинозависимый белок-транспортер глюкозы 1 типа) и GLUT-4 (инсулинозависимый белок-транспортер глюкозы 4 типа) подойти достаточно близко к клеточной мембране, что необходимо для обеспечения перехода глюкозы в клетку по 12 трансмембранным α -спиральным доменам (Davi G., 2005). Гипергликемия, дислипидемия, оксидативный стресс провоцируют развитие макро- и микроангиопатий, являющихся причиной повреждения различных органов и летальных исходов (Аметов А.С., Богданова Л.Н., 2010).

В виду сложности механизма развития болезни в настоящее время отсутствует его специфическое патогенетически обоснованное лечение. И, несмотря на то, что уже синтезировано и применяется в практической эндокринологии несколько десятков препаратов снижающих повышенное содержание глюкозы в крови, существует необходимость в препаратах с многокомпонентным механизмом дейст-

вия и с минимальными побочными эффектами. К сожалению, применяемые при СД синтетические препараты, не дают желаемой компенсации нарушенных метаболических сдвигов и обладают рядом побочных эффектов, которые резко снижают качество жизни больных, а в некоторых случаях приводят к необратимым последствиям для здоровья пациента, таких как, поражение почек, глазного дна и др. (Добровольская Л.М. и др., 2012; Bennett W. et al., 2011). Особый интерес для лечения СД представляют растительные средства (Kavishankar G. et al., 2011). Фитотерапия является неотъемлемой частью комплексного лечения СД как в народной, так и в традиционной медицине. Преимущество средств растительного происхождения (РП) определяется их низкой токсичностью, мягким действием и широким спектром фармакологических эффектов, оказывающие одновременно влияние на все патогенетические звенья. Рядом экспериментальных работ было выявлено, что применение фитотерапии в комплексном лечении СД приводит к замедлению развития заболевания и его осложнений (Hongxiang Hui et al., 2009; Kavishankar G. et al., 2011). Биологически активные вещества растений, и в частности флавоноиды – природные антиоксиданты (АО) оказывают выраженное гипогликемическое действие. В тоже время, некоторые авторы считают, что их применение оказывает положительное действие на патогенез СД (Недосугова Л.В., 2008; Beh J.E. et al., 2010). Причем, оптимальный эффект растительных АО проявляется при применении их в комплексе сопутствующих биологически активных веществ растительного сырья (Хасанова С.Р., 2003). С учетом результатов применения фитотерапии при СД, изыскание средств РП и изучение механизма их противодиабетического действия по решению ВОЗ в 1980 г. было признано чрезвычайно важным. В настоящее время в медицинской практике используется ряд зарубежных препаратов РП для снижения глюкозы в крови у больных сахарным диабетом, такие как «Арфазетин», «Мирфазин» (растительные сборы), комплексный препарат «Глифазин», «Сухантроль», Диабетонин, Агадиабет, Амеллин, «Дитек» и др.

Учитывая важность применения фитотерапии в лечении сахарного диабета и богатство флоры Азербайджана лекарственными растениями, вполне целесообразным в первую очередь исследовать лекарственные растения, разрешенные к применению в медицине и имеющие широкую сырьевую базу в Азербайджане на наличие у них

сахароснижающего действия и изучить их влияние на течение диабета, моделированного аллоксаном.

Целью исследования является создание сахароснижающего сбора из флоры Азербайджана, получение растительных экстрактов, изучение их фармакологического действия на течение экспериментального СД и выявление механизмов их противодиабетического действия.

Задачи исследования: 1. Выявить растения с сахароснижающим действием и установить зависимость этого эффекта от состава биологически активных веществ (флавоноидов, фенольных соединений, стероидов, полисахаридов, аминокислот) провести скрининг на животных в интактном состоянии и на фоне сахарной нагрузки. Определить эффективные гипогликемические дозы галеновых препаратов (настой, настойка) исследуемых растений.

2. Создать новый противодиабетический сбор и получить очищенные экстракты видов растений, являющихся перспективными в качестве сахароснижающих средств.

3. Создать модель СД, определить изменения в концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида, а также физиологических и поведенческих реакций экспериментальных животных (летальность, изменения веса, потребления пищи и воды, заживление язв на поверхности кожи, груминг) и изучить влияние галеновых препаратов растений и фитокомплекса «Антидиабет» на эти показатели.

4. Провести сравнительное исследование действия фитокомплекса «Антидиабет» со сбором «Мирфазин», растительным препаратом «Танакан», синтетическими противодиабетическими средствами, а также экзогенным инсулином на течение СД, моделированного аллоксаном.

5. На модели СД изучить влияние полученных экстрактов листьев черники обыкновенной, листьев шелковицы белой, травы зверобоя продырявленного, цветков боярышника пятипестичного, травы донника лекарственного, цветков софоры японской, листьев ореха грецкого на содержание глюкозы, общего холестерина, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВН), триглицеридов, свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови экспериментальных животных.

6. Изучить действие экстрактов листьев черники обыкновенной, листьев шелковицы белой, травы зверобоя продырявленного, цветков боярышника пятипестичного, травы донника лекарственного, цветков софоры японской, листьев ореха грецкого на процессы перекисного окисления липидов в крови и жизненно важных органах (печень, почки, сердце, поджелудочная железа) экспериментальных животных, у которых моделировали СД введением аллоксана.

7. Выявить действие полученных экстрактов листьев черники обыкновенной, листьев шелковицы белой, травы зверобоя продырявленного, цветков боярышника пятипестичного, травы донника лекарственного, цветков софоры японской, листьев ореха грецкого на изменение в крови экспериментальных животных маркеров повреждения печени и почек (общий билирубин, аланинаминотрансфераза (ALT), аспаратаминотрансфераза (AST), γ -глутамилтранспептидаза, креатинин, мочевиная кислота).

8. На модели СД изучить в сравнительном аспекте действие сбора «Мирфазин» и фитокомплекса «Антидиабет» на накопление гликогена в печени и мышечной ткани, на секрецию инсулина и глюкагона у экспериментальных животных.

9. Анализировать результаты комбинированного применения фитокомплекса «Антидиабет» с производными сульфонилмочевины (глибенкламид).

10. Изучить влияние фитокомплекса «Антидиабет» и экстрактов листьев черники обыкновенной, листьев шелковицы белой, травы зверобоя продырявленного, цветков боярышника пятипестичного, травы донника лекарственного, цветков софоры японской, листьев ореха грецкого на адренергическое регулирование секреции инсулина и С-пептида.

Научная новизна

- В результате скрининга определенных видов флоры Азербайджана выявлены новые растения с выраженным сахароснижающим действием.

- Создан новый фитокомплекс «Антидиабет» и на модели СД доказано его позитивное влияние на содержание в крови экспериментальных животных глюкозы, инсулина и С-пептида, а также физиологические и поведенческие характеристики, превосходящее по эффективности сбор «Мирфазин».

- Установлено, что на фоне СД, моделированного аллоксаном полученные экстракты листьев черники обыкновенной, листьев шелковицы белой, травы зверобоя продырявленного, цветков боярышника пятипестичного, травы донника лекарственного, цветков софоры японской, листьев ореха грецкого оказывают нормализующее действие на нарушения углеводного и липидного обменов у экспериментальных животных

- На модели СД показано, что в механизме антидиабетического действия фитокомплекса «Антидиабет» и экстрактов листьев черники обыкновенной, листьев шелковицы белой, травы зверобоя продырявленного, цветков боярышника пятипестичного, травы донника лекарственного, цветков софоры японской, листьев ореха грецкого основную роль играют их антиоксидантные свойства. Доказано, что на фоне их применения изменение содержания глюкозы в крови экспериментальных животных коррелирует с изменением показателей ПОЛ.

- Выявлено, что фитокомплекс «Антидиабет» увеличивает синтез гликогена, белков, способствует регенерации β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, улучшая их секреторные возможности.

- Установлено, что у экспериментальных животных на фоне СД, моделированного аллоксаном, фитокомплекс «Антидиабет» и экстракты листьев черники обыкновенной, листьев шелковицы белой, травы зверобоя продырявленного, цветков боярышника пятипестичного, травы донника лекарственного, цветков софоры японской, листьев ореха грецкого способствуют накоплению гликогена в печени и мышечной ткани, что является подтверждением улучшения углеводного обмена в тканях.

- Установлено, что на фоне применения фитокомплекса «Антидиабет» снижается концентрация глюкагона в крови экспериментальных животных в интактном состоянии и с СД, моделированного аллоксаном.

- Выявлено, что на фоне СД при высоких значениях содержания глюкозы в крови экспериментальных животных применение фитокомплекса «Антидиабет» совместно с глибенкламидом, потенцирует эффект последнего. У животных, находящихся в интактном состоянии фитокомплекс «Антидиабет» наоборот предотвращает развитие глубокой гипогликемической комы, связанной с применением высоких доз глибенкламида, что объясняется активированием инкретин-антиинкретиновой системы.

- Установлено, что фитокомплекс «Антидиабет» и экстракты листьев черники обыкновенной, листьев шелковицы белой, травы зверобоя продырявленного, цветков боярышника пятипестичного, травы донника лекарственного, цветков софоры японской, листьев ореха грецкого не влияют на адренергическое регулирование секреции инсулина и С-пептида.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Фитокомплекс «Антидиабет» и экстракты листьев черники обыкновенной, листьев шелковицы белой, травы зверобоя продырявленного, цветков боярышника пятипестичного, травы донника лекарственного, цветков софоры японской, листьев ореха грецкого являются перспективными сахароснижающими средствами.

2. В механизме их противодиабетического действия основную роль играет стабилизация углеводного и липидного обменов, антиоксидантное действие, улучшение функциональных возможностей инсулинпродуцирующих клеток поджелудочной железы, печени и почек.

3. Сахароснижающее действие их связано с повышением проницаемости клеточных мембран периферических тканей для глюкозы, повышением регенерации β -клеток, регуляцией содержания в крови концентрации глюкагона.

4. На фоне СД, моделированного аллоксаном фитокомплекс «Антидиабет» снижает содержание глюкозы в крови животных на 4,2% , глюкагона – на 31%, увеличивает содержание инсулина в 1,7 раза, а С-пептида – в 1,73 раза и повышает содержание гликогена в печени и мышцах бедра, соответственно на 5,7% и 12,3% больше, чем сбор «Мирфазин». Понижение содержания глюкозы в крови коррелирует с повышением содержания гликогена в тканях.

5. Экстракты листьев черники обыкновенной, листьев шелковицы белой, травы зверобоя продырявленного, цветков боярышника пятипестичного, травы донника лекарственного, цветков софоры японской, листьев ореха грецкого эффективно снижают содержание глюкозы в крови экспериментальных животных с СД, моделированного аллоксаном.

6. На фоне модели СД экстракты листьев черники обыкновенной, листьев шелковицы белой, травы зверобоя продырявленного, цветков боярышника пятипестичного, травы донника лекарственного,

цветков софоры японской, листьев ореха грецкого улучшают липидный спектр крови экспериментальных животных.

7. У экспериментальных животных с СД, моделированный аллоксаном, экстракты листьев черники обыкновенной, листьев шелковицы белой, травы зверобоя продырявленного, цветков боярышника пятипестичного, травы донника лекарственного, цветков софоры японской, листьев ореха грецкого снижают интенсивность ПОЛ в крови и в тканях жизненно важных органов, таких как печень, сердце, почки, поджелудочная железа. Одновременно они улучшают маркеры, характеризующие функциональное состояние печени и почек. Интенсивность антиоксидантного действия зависит от состава флавоноидов и других биологически активных веществ.

8. Исследуемые растительные средства на адренергическое регулирование выделения инсулина не оказывают действия.

Практическая значимость работы

- Полученные результаты могут играть решающую роль в разработке профилактических мероприятий для задержки развития СД и его осложнений.

- Предложенный новый фитокомплекс «Антидиабет», а также исследованные 30 видов растений Азербайджана могут быть использованы для создания новых современных лекарственных препаратов с сахароснижающим действием.

- На основе полученных результатов могут быть созданы биологически активные пищевые добавки для профилактики сахарного диабета у лиц с нарушенной толерантностью к углеводам.

Практическое внедрение работы. Фитокомплекс «Антидиабет» использован в качестве фитотерапии для лечения больных сахарным диабетом в частной клинике «Ömüg» (Акт внедрения от 29.12.2013 г)

Апробация диссертации. Отдельные положения диссертации докладывались и обсуждались на: конф. посвященной 85-летию Т.А. Алиева (Баку, 2006), конф. посвященной 75-летию з.д.н., проф. А.Ахундбейли (Баку, 2008.), Междун. науч. конф. посвященной 80-летию Азерб. Мед. Университета (Баку - 2010), XIV международной научной конференции Здоровье семьи -XXI век. (Италия, Рим - 2010), Междун. науч.-практической конференции «фармацевтические и ме-

дицинские науки» (Днепропетровск, 2013), Междун. науч.-практической конференции «Современное состояние естественных и технических наук» (Москва, 2013), European Conference on Innovations in Technical and Natural Sciences. «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education (Vienna. 2014), 2d the International Scientific-Practical Conference on the Humanities and the Natural Science» (UK, London, 26-27 December 2014), на конференциях Научно-Исследовательского Центра АМУ (2013, 2014), на семинаре апробационной комиссии при Диссертационном совете ВД 03.013 при Азербайджанском Медицинском Университете (Баку-2015).

Публикации. Основное содержание диссертации отображено в 28 опубликованных журнальных статьях рекомендованных ВАК при Президенте Азербайджанской Республики и журнальных статьях в изданиях рекомендованных ВАК России, Украины, Казахстана, Грузии, из которых 4 входят в международные базы цитирования, а также в 10 тезисах, изданных в сборниках, некоторые из которых включены в крупнейшие международные базы цитирования, такие как Web of Science, Web of Knowledge, Agris, РИНЦ. Экземпляры сборника конференции 2d the International Scientific-Practical Conference on the Humanities and the Natural Science» (UK, London, 26-27 December 2014) разосланы в Британскую библиотеку (The British Library), библиотеку университета Кембридж (The University Library, Cambridge), библиотеку Бодли, Оксфорд (The Bodleian Library, Oxford), Национальную библиотеку Шотландии, Эдинбург (The National Library of Scotland, Edinburgh), Национальную библиотеку Уэльса (The National Library of Wales, Aberystwyth), библиотеку Тринити-колледж, Дублин (The Library of Trinity College, Dublin) и др. (более 170 высших учебных заведений). Через научные каталоги библиотек Великобритании: COPAC, SANCAT, SCONUL, SALSER, CAIRNS, а также US Library of Congress, материалы сборника доступны по всему миру.

Связь исследования с проблемным планом медицинских наук. Диссертационная работа являлась частью тематического плана научно-исследовательской работы НИЦ АМУ по Республиканской программе: «Оптимизация, маркетинг, стандартизация природных и синтетических биологически активных соединений». Тема: «Поиск и изучение фармакологических средств на основе флоры Азербайджана, выявление их переносимости и безопасности применения» (гос. реги-

страция № 0198 Аз 00295 (1998 г.) и 0104 Аз 00094 (2003 г.), зарегистрированной в Государственном Центре научно-исследовательских, конструкторско-прикладных и диссертационных работ при Президиуме НАН Азербайджанской Республики (2006 г.).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 343 страницах компьютерного текста и состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающий 131 русскоязычный и 176 англоязычный источник. Работа документирована 56 таблицами, иллюстрирована 77 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований. Эксперименты поставлены на 850 беспородных белых крысах весом 180-300 г и 60 кроликах породы шиншилла весом 2,5-3,00 кг. Все животные вне зависимости от групп содержались в одинаковых условиях ухода и пищевого режима и использовались в экспериментах периодически повторно несколько раз с учетом отмывочного периода вводимых лекарственных веществ (не менее чем десятикратный период полувыведения лекарственного вещества) и периода восстановления животных. Таким образом, каждое животное в эксперименте участвовало не чаще чем 1 раз в месяц.

Все эксперименты на животных проводились согласно «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях», Страсбург, 18 марта 1986 г.

Согласно цели и задачам исследований экспериментальные животные были разделены на 8 серий:

1 серия: на 45 кроликах в интактном состоянии проводился скрининг сахароснижающего действия 60 галеновых препаратов (настой, настойки) из 30 видов растений. В зависимости от поставленных задач эта серия была разделена на 31 группу, из которых 1-я группа, состоящая из 5 кроликов, получала физиологический раствор, а остальные 30 групп были разделены на 2 подгруппы, каждая состоящая из 5-ти кроликов. Животные при помощи зонда перорально в 1-й подгруппе получали настои, а во 2-й – настойки растений, из расчета

2мл/кг. 2-я группа – получала галеновые препараты травы зверобоя продырявленного, 3-я – травы тысячелистника Шовица, 4-я – травы тысячелистника обыкновенного, 5-я – цветков боярышника пятипестичного, 6-я – травы бузины черной, 7-я – травы перца водяного, 8-я – травы горца почечуйного, 9-я – корней одуванчика лекарственного, 10-я – соцветий липы сердцевидной, 11-я группа – травы стальника полевого, 12-я – травы пустырника пятилопастного, 13-я – корней солодки голой, 14-я – цветков софоры японской, 15-я – травы шалфея лекарственного, 16-я – травы донника лекарственного, 17-я – листьев черники обыкновенной, 18-я – листьев крапивы двудомной, 19-я – листьев ореха грецкого, 20-я – корней лопуха большого, 21-я – листьев шелковицы белой, 22-я – соплодий ольхи серой, 23-я – травы горца птичьего, 24-я – листьев лавра благородного, 25-я – корней девясила высокого, 26-я – корней цикория обыкновенного, 27-я – листьев подорожника большого, 28-я – клубней подсолнечника клубненосного, 29-я – рылец кукурузы обыкновенной, 30-я – травы сельдерея пахучего, 31-я – травы пастушьей сумки.

2-я серия: на фоне сахарной нагрузки на 15 кроликах проводился скрининг сахароснижающего действия галеновых препаратов растений, отобранных по результатам 1-ой серии. В этой серии участвовали 3 группы: 1-я группа – контрольная, состоящая из 5 кроликов, получала физиологический раствор. 2-я группа была разделена на 6 подгрупп по 5 кроликов в каждой, получавших настойку травы зверобоя продырявленного (ТЗП), травы шалфея лекарственного, листьев черники обыкновенной (ЛЧО), травы донника лекарственного (ТДН), травы пустырника пятилопастного, корней одуванчика лекарственного. 3-я группа, была разделена на 5 подгрупп, каждая состоящая из 5 кроликов, которые получали настой соплодий ольхи серой, листьев шелковицы белой (ЛШБ), травы крапивы двудомной, цветков софоры японской, травы стальника полевого. Сахарную нагрузку создавали введением 50% раствора глюкозы в ушную вену кроликов из расчета 15 мл/ кг, после чего сразу перорально при помощи зонда вводили исследуемые галеновые препараты из расчета 2 мл/кг.

В обеих сериях кровь для определения содержания глюкозы забиралась из ушной вены животных через 30 минут, 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 2,5 часа, 3 часа, 4 часа и 24 часа.

3-я серия: на 375 крысах, у которых моделировали аллоксановый СД, изучали действие фитокомплекса «Антидиабет», настоя ЛШБ и ТДЛ на изменение веса, потребления корма и воды, поведенческой

активности, изменения кожного покрова. Эти животные были разделены на 9 групп. 2-4-ая группы были разделены на 3 подгруппы. Во всех группах и подгруппах находилось по 25 животных в каждой. Им в течение 3-х недель в соответствующих дозах вводили при помощи зонда исследуемые галеновые препараты. На 21-й день животные декапитировались, кровь забиралась для лабораторных исследований на определение содержания глюкозы, инсулина и С-пептида. Подученные результаты сравнивали с результатами применения сбора «Мирфазин», танакан, глибенкламид, метформин и инсулин.

4-я серия: в 10 группах на 118 крысах изучали механизм противодиабетического действия экстрактов ЛШБ, ТДЛ, листьев ореха грецкого (ЛОГ), ЛЧО, цветков софоры японской, цветков боярышника пятипестичного, ТЗБ на хронической модели аллоксанового СД. При этом определяли изменение основных маркеров нарушения углеводного и липидного обменов, оксидативного стресса, повреждения печени и почек.

В период моделирования из оставшихся в живых 128 крыс, у 113 развилась модель СД с содержанием глюкозы в крови более 500 мг/дл. Эти крысы были разделены на 9 групп. И еще одна группа была составлена из животных, находящихся в интактном состоянии. Таким образом, в эксперименте участвовало 10 групп: 1-я группа (n=5) – интакт, 2-я группа (n=5) – модель. (Животные этих групп декапитировались на 10-й день). 3-я группа (n=15) – контрольная, получала физиологический раствор хлорида натрия в дозе 1 мл/100 г в течение 15 дней. 4-я группа (n=15), получала экстракт листьев шелковицы белой, 5-я группа (n=13) получала экстракт травы донника лекарственного, 6-я группа (n=15) получала экстракт листьев ореха грецкого, 7-я группа (n=14) получала экстракт листьев черники обыкновенной, 8-я группа (n=12) получала экстракт цветков софоры японской, 9-я группа (n=12) получала экстракт цветков боярышника пятипестичного, 10-я группа (n=12) получала экстракт травы зверобоя продырявленного. Животные 4-10 групп получали соответствующие экстракты внутрибрюшинно в течение 15 дней 3 раза в день в дозе 0,02 г/кг. Животные 3-10 групп декапитировались на 25 день, кровь и органы забирались для анализов.

5-я серия: на 42 крысах, распределенных в 5 групп, изучали действие фитокомплекса «Антидиабет» и сбора «Мирфазин» на содержание глюкозы в плазме крови и гликогена в печени и мышечной ткани. В 1-ой группе (n=5) находились животные в интактном состоянии, во

всех остальных – с СД, моделированный аллоксаном. 2-я (n=10) и 3-я (n=8) группы были контрольными, причем животные 2-ой группы умертвлялись на 7 день с начала моделирования и служили контролем за изменениями исследуемых показателей в модели, а крысы в 3-ей группе, получавшие физиологический раствор, служили контролем для наблюдения за естественной реверсией диабетического статуса. 4-я (n=9) и 5-я (n=10) группы соответственно получали сбор «Антидиабет» сбор «Мирфазин» по 1 мл/100 г. 3 раза в день в течение 21-го дня. Животные декапитировались на 28 день с начала с эксперимента. Кровь, ткани печени и мышц забирались для исследований с целью определения содержания глюкозы в крови и гликогена – в гомогенатах тканей печени и мышц бедра.

6-я серия: на 54 крысах в сравнительном аспекте изучали влияние фитокомплексов «Антидиабет» и «Мирфазин» на содержание инсулина, С-пептида и глюкагона в плазме крови животных в 5 группах аналогично 5-й серии.

7-я серия: на 44 крысах, разделенных на 2 группы, изучался результат комбинированного применения фитокомплекса Антидиабет с глибенкламидом. 1-я группа состояла из интактных крыс, а 2-я группа – из крыс с моделированным СД. Каждая группа была разделена на 2 подгруппы (1-я подгруппа получала глибенкламид в дозе 0,1 мг/кг веса; 2-я подгруппа получала глибенкламид в дозе 0,1 мг/кг веса и сбор «Антидиабет» в дозе 1 мл/100 г). Во всех группах определяли содержание глюкозы и глюкагона в плазме крови через 1, 2, 3, 4, 24 часа.

8-я серия: на 480 крысах изучали влияние растительных средств на адренергическое регулирование выделения инсулина β -клетками поджелудочной железы в условиях скрытой формы диабета, моделированного аллоксаном. Эксперимент проводился в 10 группах, каждая разделенная на 4 подгруппы по 12 крыс в каждой.

Моделирование СД производили внутрибрюшинным введением животным аллоксана тригидрат производства “La Che-ma”, Чехия классическим и модифицированным нами методом.

Моделирование острой формы СД производили на 475 крысах, однократным введением 200 мг/кг аллоксана. Хроническую модель мы получали у 259 крыс по модифицированной нами методике, сущность, которой заключается в дробном введении (1,2,4 сутки) аллоксана. Скрытую форму аллоксанового диабета получали внутрибрюшин-

ным введением 170 мг/кг аллоксана неполовозрелым крысам весом 125-145 г.

При выполнении работы использовались визуальные и биохимические методы исследований. Визуальные исследования заключались в наблюдениях за состоянием животных. При этом мы определяли количество летальных случаев в группах, изменение веса тела, потребление корма и воды, состояние кожного покрова (выпадение шерсти, появление язв). Эти показатели отражают тяжесть метаболических нарушений в аллоксановой модели. Поведенческая активность оценивалась количеством груминга.

Кровь, забранная из ушной вены кроликов и из хвостовой вены крыс; печень, почки, поджелудочная железа, сердце подвергались соответствующим биохимическим исследованиям.

Определение содержания глюкозы, гликогена, триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов очень плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВН), холестерина, свободных жирных кислот, общего билирубина, аспаратаминотрансферазы (AST), аланинаминотрансферазы (ALT), гамма-глутаминтрансферазы (γ -GT), креатинина, мочевой кислоты в крови проводили ферментативным колориметрическим методом при использовании набора химических реактивов Human, Германия на анализаторе ФП-9019 (производства Финляндии) и Stat Fax, chem.-well (производства Германии).

Концентрацию в крови инсулина и С-пептида, глюкагона определяли иммуноферментативным методом на анализаторе Chemwell, используя стандартный набор реактивов DEMENITECKILL-WELLSEE, Germany.

Выраженность окислительного стресса определяли по концентрации диеновых конъюгантов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в крови и тканях печени, сердца, почек, поджелудочной железы фотоколориметрическим методом по окрашенным продуктам тиобарбитуровой кислоты.

Исследованию подвергались 60 галеновых препаратов, полученных из 30 видов растений (зверобой продырявленный, тысячелистник Шовица, тысячелистник обыкновенный, боярышник пятипестичный, бузина черная, перец водяной, горец почечуйный, одуванчик лекарственный, липа сердцевидная, стальник полевой, пустырник пятилопастный, солодка голая, софора японская, шалфей лекарственный, донник лекарственный, черника обыкновенная, крапива двудомная,

орех грецкий, лопух большой, шелковица белая, ольха серая, гореч птичий, лавр благородный, девясил высокий, цикорий обыкновенный, подорожник большой, подсолнечник клубненосный, кукуруза обыкновенная, сельдерей пахучий, пастушья сумка). Сухие экстракты ЛЧО, ЛШБ, ТЗП, цветков софоры японской, цветков боярышника пятипестичного, ЛОГ, ТЗЛ и сбор – фитокомплекс «Антидиабет», изготовленные из растений Азербайджана. Препаратом сравнения для оценки эффективности фитокомплекса «Антидиабет» служил сбор «Мирфазин», регламентированный ВФС № 42-2041-91, производитель «Herba Flora» - Азербайджан (серия TSAZ 3100230-05-2007). Галеновые препараты – водные (настой, отвар) и спиртовые (настойка) извлечения из сырья различных частей растений, заготовленных согласно требованиям ГФ XI, в Кедабекском, Хачмасском, Апшеронском районах были изготовлены в концентрации 1:10, согласно регламенту Государственной Фармакопии ССР (XI-е изд., вып. 2). Для получения настоек использовали методы мацерации и перколяции.

Сухие экстракты были получены в отделе синтеза биологически активных соединений НИЦ АМУ при консультации д.х.н. проф.Х. И. Гасанова.

Статистический анализ данных, полученных в ходе экспериментов, проводили параметрическим методом по коэффициенту t Фишера-Стьюдента и непараметрическими по критерию U (Вилкоксона-Манна-Уитни) и Q (Розенбаума). Статистическую достоверность летальности в группах определяли точным методом Фишера для четырехпольной таблицы.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор лекарственных растений (ЛР) для скрининга основывался на данные литературы о фармакологической эффективности, содержании биологически активных веществ и механизмах противодиабетического действия этих растений, а также на сведения народной медицины об использовании ЛР при СД. Анализ этих данных позволил нам отобрать для исследований 30 видов ЛР из флоры Азербайджана, применяемых в медицине для лечения различных заболеваний, но не исследованных в качестве средств для лечения СД. При этом также учитывалось и наличие достаточных сырьевых запасов этих растений в республике.

В скрининговых исследованиях изучалась динамика развития гипогликемического эффекта на животных в интактном состоянии, в результате которых было выявлено, что галеновые препараты исследуемых растений, за исключением тысячелистника Шовица, оказывают гипогликемический эффект разной степени выраженности. Установлено, что флавоноидсодержащие растения действуют более эффективно. Причем, настойки из этих растений оказались более эффективными.

Наблюдение за динамикой развития гипогликемического эффекта показало, что существуют общие закономерности фармакодинамики галеновых препаратов: содержание глюкозы в крови животных начинало снижаться через 30 минут после введения препаратов и продолжалось около 4 часов (длительность действия препаратов лимитируются компенсаторными механизмами организма), при этом максимальный гипогликемический эффект наступал через 1-2 часа после введения. Было также установлено, что выраженность сахароснижающего эффекта зависит от биологически активных веществ растений, но при этом прослеживается четкая зависимость от растворимости этих веществ в экстрагенте. Суточный анализ крови показал, что изменение содержания глюкозы в крови животных соответствуют физиологически допустимым нормам.

Наиболее перспективными сахароснижающими препаратами оказались настойка и настой ЛЧО (19% и 17,7%), настойка цветков софоры японской (16,9%), настойка травы пустырника (16,4%), препараты ТДЛ (16,3%), настойка шалфея лекарственного (16,3%), настойка корней солодки голой (15,6%), настой цветков софоры японской (15,3%), настой корней солодки голой (15%), настой травы пустырника (14,9%), настой шалфея лекарственного (11,6%).

Виды растений (зверобой продырявленный, шалфей лекарственный, черника обыкновенная, донник лекарственный, пустырник пятилопастный, одуванчик лекарственный, ольха серая, шелковица белая, крапива двудомная, софора японская, стальник полевой), по результатам первичного скрининга показавшие значительное сахароснижающее действие и имеющие достаточную сырьевую базу, исследовались на фоне сахарной нагрузки.

Исследования на фоне сахарной нагрузки показало, что при внутривенной инъекции кроликам 15 мл 50% раствора глюкозы, его исходный уровень в крови контрольных животных, получавших физиологический раствор, восстанавливается через 3-4 часа, а у живот-

ных, получавших галеновые препараты – через 2,5-3 часа. Выраженность сахароснижающего эффекта исследуемых галеновых препаратов на фоне сахарной нагрузки значительно возрастает.

Лекарственный сбор – фитокомплекс «Антидиабет», составленный с учетом результатов скрининга, состоит из корня лопуха большого (1 часть), ТЗП (0,5 частей), цветков ромашки аптечной (1 часть), цветков липы сердцевидной (1 часть), корней аира болотного (0,5 частей), листьев крапивы двудомной (1 часть), листьев Melissa лекарственной (1 часть), плодов шиповника собачьего (1 часть), ЛЧО (1 часть), цветков календулы лекарственной (1 часть), цветков бессмертника песчаного (1 часть), травы хвоща полевого (1 часть). При составлении сбора также были учтены факторы, которые косвенно способствуют повышению глюкозы в крови. Это в основном воспалительные процессы в печени и повышенная возбудимость нервной системы. Поэтому в сбор кроме сахароснижающих растений были добавлены такие растения как календула, ромашка, бессмертник, липа, аир, улучшающие функциональное состояние печени. Для успокоения возбужденной нервной системы в сбор добавлена Melissa. Учитывая поражение функционального состояния почек при СД, нами в этот сбор добавлены мочегонные растения, такие как хвощ полевой, плоды шиповника.

Дальнейшее исследование действия растений на патогенез СД изучалось на модели аллоксанового диабета. Известно, что механизм диабетогенного действия аллоксана заключается в избирательном цитотоксическом повреждении более 90% β -клеток островков Лангерганса. Установлено, что данная модель характеризует некоторые патофизиологические механизмы развития СД, связанные с недостатком инсулина, в результате которой развивается гипергликемия, дислипидемия, повышение ПОЛ – классическая триада сопровождающая диабет, а во внутренних органах наблюдаются изменения сходные с нарушениями при этой болезни у человека. Состояние β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы определяется их секреторными возможностями для инсулина и С-пептида, также являющихся диагностическими характеристиками при СД. При этом С-пептид, являясь фрагментом эндогенного инсулина, период полуэлиминации, которого многократно ниже, чем у инсулина, более точно характеризует состояние β -клеток.

При моделировании СД аллоксаном классическим и модифицированным нами методом все исследуемые биохимические пока-

затели по сравнению с интактными значениями изменились патологическим образом. Существенной разницы между группами животных, моделированных обоими методами, не наблюдалось. При этом летальность крыс, моделированных предлагаемой нами методикой, оказалась на 36% ниже, чем классическим методом.

Тяжесть метаболических расстройств, при аллоксановой модели СД иллюстрируется фактом гибели животных, снижением веса тела при повышенном потреблении корма и воды, нарушением поведенческой активности. Диагностическими характеристиками функционального состояния β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы животных является концентрация в крови инсулина и С-пептида. По изменению этих показателей, а также содержания глюкозы в крови нами оценивалась эффективность действия сбора «Антидиабет» и галеновых препаратов ЛШБ и ТДЛ.

В результате исследований было установлено (рис 1), что по сравнению с контрольной группой, получавшей физиологический раствор в группе, получавшей сбор «Антидиабет» летальность на 64%, в группе, получавшей настой ЛШБ на 60%, в группе, получавшей настоей ТДЛ на 20% меньше.

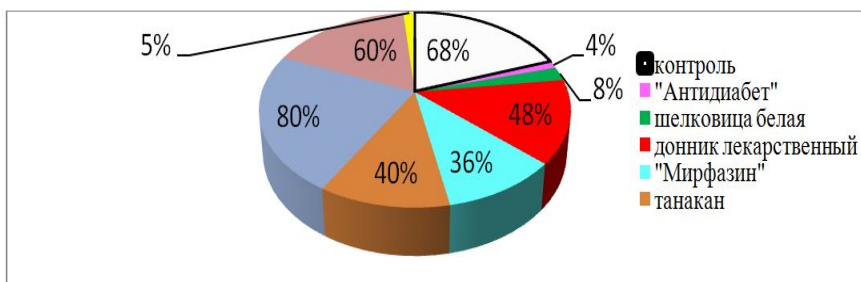


Рис. 1. Летальность животных с моделированным аллоксаном СД на фоне применения исследуемых препаратов

По сравнению со сбором «Мирфазин» фитокомплекс «Антидиабет» и настоей ЛШБ на 32% и 28% больше снижают летальность животных. Синтетические противодиабетические средства метформин и глибенкламид по сравнению с растительными средствами не повышают выживаемость животных, а глибенкламид даже несколько увеличивает летальность.

Визуальные наблюдения за состоянием животных показало, что по сравнению с контрольной группой и группами животных, получавших синтетические сахароснижающие средства в группах, которым вводился инсулин и растительные препараты, поведенческая активность животных повысилась, агрессивность уменьшилась, язвы на поверхности кожи зажили быстрее, потребность в воде резко уменьшилась. Наилучшие результаты по этим показателям были получены при применении сбора «Антидиабет» и ЛШБ.

Вес животных по сравнению с исходным состоянием на 21 день в контрольной группе снизился на 63%, в группе, получавшей «Антидиабет» – увеличился на 28,4% ($p < 0,01$), в группе, получавшей настой ЛШБ – увеличился на 9,22% ($p < 0,01$), в группе, получавшей настой ТДЛ – снизился на 4,9% ($p < 0,05$), в группе, получавшей «Мирфазин» – снизился на 0,59% ($p > 0,05$), в группе, получавшей «Танакан» – снизился на 3,6% ($p < 0,05$), в группе, получавшей глибенкламид – снизился на 34,7% ($p < 0,01$), в группе, получавшей метформин – снизился на 23,4% ($p < 0,01$), в группе, получавшей инсулин – увеличился на 30,6% ($p < 0,01$). Анализ результатов показал, что предлагаемые нами сбор «Антидиабет» и настой ЛШБ по этому показателю превосходят сбор «Мирфазин» соответственно на 27,9% и 9,8%.

Содержание глюкозы в контрольной группе по сравнению с интактным состоянием увеличилось на 370,7% ($p < 0,001$), инсулина снизилось на 95,8% ($p < 0,001$), а С-пептида – на 96% ($p < 0,001$). По сравнению с контрольной группой в группе, получавшей «Антидиабет», глюкоза снизилась на 76,9% ($p < 0,001$), инсулин и С-пептид увеличились на 625% и 666,6% ($p < 0,001$), в группе, получавшей настой ЛШБ глюкоза снизилась на 75,4% ($p < 0,001$), инсулин и С-пептид увеличились на 637,5% и 633,3% ($p < 0,001$), в группе, получавшей настой ТДЛ глюкоза снизилась на 44,5% ($p < 0,001$), инсулин и С-пептид увеличились на 350,0% и 400% ($p < 0,001$), в группе, получавшей «Мирфазин» глюкоза снизилась на 75,4% ($p < 0,001$), инсулин и С-пептид увеличились на 200% и 233,3% ($p < 0,001$), в группе, получавшей «Танакан» глюкоза снизилась на 8,2% ($p < 0,001$), инсулин и С-пептид увеличились на 25,0% и 33,3% ($p < 0,001$), в группе, получавшей глибенкламид – глюкоза снизилась на 29,3% ($p < 0,001$), инсулин и С-пептид увеличились на 35,0% и 33,3% ($p < 0,001$), в группе, получавшей метформин глюкоза снизилась на 58,8% ($p < 0,001$), инсулин и С-пептид увеличились на 50,0% и 66,7% ($p < 0,001$), в группе, получавшей инсулин глюкоза снизилась на 77,6% ($p < 0,001$), инсулин увеличился на 1737,5%, а

C-пептид снизился на 33,3% ($p < 0,001$). Следовательно, снижение глюкозы в крови животных, получавших лечение растительными средствами, имеет статистически достоверные более низкие значения, чем у животных получавших лечение синтетическими средствами. При этом, несмотря на то, что по эффективности снижения глюкозы фитокомплекс «Антидиабет» незначительно превосходил сбор «Мирфазин», содержание инсулина и C-пептида увеличивал больше, на 425,0% и 433,3% соответственно. Экзогенный инсулин, как и предполагалось, эффективно снижал глюкозу в крови животных, восполняя дефицит эндогенного инсулина, однако содержание C-пептида снижал на 33%. Следовательно, можно предположить, что наличие в крови инсулина достаточного для компенсации нарушения углеводного обмена препятствует реверсии и регенерации β - клеток инсулярного аппарата. Метформин и глибенкламид на эти показатели, оказывали незначительное влияние. Танакан в практически значимой степени сахароснижающий эффект не продемонстрировал. Вероятнее всего, что биологически активные вещества танакана, не обладают достаточной тропностью к островковым тканям поджелудочной железы и основным инсулинзависимым потребителям глюкозы, как например мышечная, печеночная, поэтому, будучи активным антиоксидантным препаратом, широко используемый для профилактики развития ангиопатий, в том числе, и при СД, сахароснижающим действием не обладает.

Одним из показателей нормализации углеводного обмена является содержание гликогена в тканях. Сравнительное исследование сбора «Мирфазин» и фитокомплекса «Антидиабет» (таблица 1) показало, что содержание гликогена в печени и мышцах бедра по сравнению с контрольной группой увеличилось. При этом фитокомплекс «Антидиабет» повышал содержание гликогена в печени и мышцах бедра, соответственно на 5,7 и 12,3% больше, чем сбор «Мирфазин».

Фитокомплекс «Антидиабет» по сравнению с растительным сбором «Мирфазин» на 21% больше снижает содержание глюкозагона, и повышает содержание инсулина и C-пептида в крови (таблица 2).

Полученные результаты показывают, что в механизме сахароснижающего действия фитокомплекса «Антидиабет» значительную роль играет повышение содержания инсулина и C-пептида, а также снижение концентрации основного антиинсулярного гормона - глюкозагона. Несмотря на то, что фитокомплекс «Антидиабет» снижал содержание глюкозы в крови животных всего на 4,2% больше, чем сбор

Таблица 1

Содержание гликогена в печени и мышцах, глюкозы в плазме крови аллоксанмоделированных СД крыс

Группы	Стат. показатели	Глюкоза(mg/dl)		Гликоген (mq/%)	
		в плазме крови	в печени	в мышцах	в мышцах
Интактное состояние	M±m	111,8±1,46	308,0±5,53	200,0±3,09	
	Min-Max	108,0-115,0	280,0-325,0	190,0-215,0	
М на 7-й день	M±m	526,2±3,76^	53,0±3,1^	23,0±2,2^	
	Min-Max	518,0-539,0	49,0-55,0	21,0-27,0	
Д Контрольная группа,	M±m	175,2±4,409*	218±4,17*	152,25±12,59*	
	Min-Max	162,0-187,0	201,0-235,0	113,0-193,0	
Е группа, получающая «Антидиабет»	M±m	121,8±3,5*	306,9±4,44*	202,75±5,03*	
	Min-Max	113,0-131,0	289,0-325,0	176,0-216,0	
СД группа, получающая «Мирфазин»	M±m	129,2±12,18**	294,6±6,5*	184,25±6,9***	
	Min-Max	107,0-165,0	256,0-315,0	156,0-202,0	

^ – p <0,01 (достоверность различий по сравнению с интактным состоянием)

* – p <0,01 (достоверность различий по сравнению с контрольной группой)

** – p <0,001(достоверность различий по сравнению с контрольной группой)

*** – p <0,05(достоверность различий по сравнению с контрольной группой)

Таблица 2

Изменение содержания глюкогона, глюкозы, инсулина и С-пептида в плазме крови животных при применении сборов «Антидиабет» и «Мирфазин» на фоне аллоксановой модели сахарного диабета

Определ. показатель	Стат.показатели	1-я группа (интактное состояние)	2-я группа (модель СД)	3-я группа (контроль)	4-я группа «Антидиабет»	5-я группа «Мирфазин»
Глюкогон pg/ml	M±m	40±5,48	200±35,36	144,0±5,37	48,0±3,74	78,15±4,45
	Min-Max	30-60	100-300	120-170	40-60	69-90
	P	0	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
Глюкоза mg/dl	M±m	111,8±1,46	526,2±3,76	175,2±4,409	121,8±3,5	129,2±12,18
	Min-Max	108-115	518-539	162-187	113-131	107-165
	P	0	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Инсулин ng/ml	M±m	3,8±0,12	0,16±0,09	0,4±0,09	1,16±0,11	0,48±0,07
	Min-Max	3,4-4,1	0,0-0,5	0,2-0,5	0,9-1,5	0,3-0,7
	P	0	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
С-пептид mkED/ml	M±m	0,15±0,01	0,006±0,0015	0,015±0,002	0,046±0,0044	0,02±0,0032
	Min-Max	0,12-0,18	0,00-0,01	0,01-0,018	0,03-0,05	0,01-0,03
	P	0	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

p – статистическая достоверность различий в вариационных рядах

0 – означает отсутствие данного показателя

«Мирфазин», он более эффективно повышал содержание инсулина и С-пептида, одномоментно более эффективно снижал содержание глюкогона. Однако, выраженность гипогликемического эффекта исследуемых растительных препаратов, значительно выше их влияния на повышение выделения в кровь инсулина и С-пептида. Следовательно, основным механизмом сахароснижающего действия исследуемых растительных препаратов являются их периферические эффекты, в первую очередь связанные, по всей вероятности, с нормализацией структуры клеточных мембран. При этом они увеличивают чувствительность инсулиновых рецепторов с одной стороны, а с другой повышают проницаемость мембран для глюкозы.

Гипогликемия является основным нежелательным побочным эффектом практически всех синтетических сахароснижающих средств и экзогенного инсулина. Ввиду того, что фитопрепараты часто используются в комбинации с ними, нами изучалось влияние предлагаемого нами сбора «Антидиабет» на эпизоды гипогликемии при совместном назначении его с широко применяемым препаратом из группы производных сульфонилмочевины – глибенкламидом (манинил).

Результаты исследований показали, что применение высоких доз глибенкламида, вызывающий смерть 40% животных, при назначении его в тех же дозах совместно с фитокомплексом «Антидиабет» летальных исходов не вызывал.

Содержание глюкозы в крови животных, получавших глибенкламид начинало резко снижаться (через 3 часа - на 56,7%) и, оставалось сниженным в течение суток (через 24 часа - на 51,1% ($p < 0,01$)). Содержание глюкогона за соответствующий период снизилось на 84,5%, на 82% ($p < 0,01$). У животных, получавших глибенкламид совместно с фитокомплексом «Антидиабет» максимальное снижение содержания глюкозы наблюдалось также через 3 часа (29,6%, $p < 0,01$), затем повышалось и через 24 часа оставалось сниженным на 9,5% ($p > 0,01$). Содержание глюкогона в указанные временные интервалы повысилось на 5% и на 28,0% ($p < 0,01$) соответственно.

Как видно из полученных результатов, фитокомплекс «Антидиабет» при совместном применении с глибенкламидом купирует развитие глубокой гипогликемии. Тогда как на фоне аллоксановой модели СД совместное применение указанных препаратов, наоборот более эффективно снижает повышенное содержание глюкозы и глюкогона в крови живот-

ных. Результаты исследований подтвердили, что между содержанием в крови глюкозы и глюкогона существует прямая корреляционная связь, что очевидно является результатом активации регуляторной функции инкретиновой системы под влиянием комплекса биологически активных компонентов фитокомплекса «Антидиабет».

В патогенезе СД 1-го и 2-го типа и его поздних осложнений важную роль наряду с гипергликемией играют дислипидемия и оксидативный стресс. Исследования, проводимые на модели аллоксанового СД, показали, что предлагаемые экстракты способствуют снижению повышенного содержания глюкозы и улучшают липидный спектр крови, причем снижение уровня липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности, сопровождается увеличением количества липопротеинов высокой плотности (таблица 3). Они уменьшают выраженность оксидативного стресса, что выражалось снижением содержания ДК и МДА в крови и тканях печени, почек, сердца, поджелудочной железы (таблица 4), положительно изменяются маркеры поражения печени и почек (таблица 5).

Учитывая роль перекисного окисления липидов в патогенезе развития СД и его осложнений, снижение первичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, дает основание предполагать, что исследуемые экстракты улучшают состояние мембран клеток, тем самым оказывая мембранстабилизирующее действие, что в конечном итоге снижает резистентность периферических тканей к инсулину и ускоряет регенерацию β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, предотвращает развитие сосудистых осложнений в виде макро- и микроангиопатий, являющихся причиной органических поражений при СД.

Снижение концентрации первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов – один из факторов антидиабетического действия экстрактов, коррелирует с изменениями концентрации креатинина, мочевой кислоты и общего белка в крови. Сдвиг метаболических и энзимологических признаков повреждения печени в сторону улучшения демонстрирует снижение концентрации общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы, глутаминтрансферазы.

По всем исследуемым показателям наиболее перспективным оказались экстракты листьев черники обыкновенной и шелковицы белой. Эти растения богаты флавоноидами. Снижение глюкозы в плазме крови животных под их действием однозначно коррелирует с улучшением состояния всех остальных изучаемых параметров, что

подтверждает патогенетическое лечебное действие флавоноидсодержащих растительных препаратов.

Таблица 3
Изменение содержания глюкозы и показателей липидного обмена у животных на фоне экспериментального СД после применения исследуемых экстрактов в течение 15 дней в дозе 0,02 г/кг 3 раза в день по сравнению с контрольной группой

Экстракт	Биохимический показатель							СЖК
	глюкоза	триглицириды	о.холес-терин	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	ЛПОНП	
л. шелковицы б.	-26,40%	-17,9%	-1,6%	+30,5%	-16,2%	-4,4%	-30,5%	
ц. боярышника п.	-20,90%	-7,3 %	-1,0%	+15,6%	-7,0%	-1,4%	-24,2%	
т. донник л.	-16,50%	-5,2%	-1,5%	+25,5%	-8,8%	-3,0%	+2,3%	
т. зверобоя п.	-22,50%	-15,5%	-2,4%	+21,4%	-12,4%	-5,5%	-6,2%	
л. ореха г.	-19,60%	-12,3%	-1,1%	+21,0%	-4,8%	-13,3%	-3,7%	
ц. софоры я.	-21,20%	-44,1%	-9,6%	+28,4%	-19,4%	-18,4%	-8,9%	
л. черники о.	-27,40%	-2,1%	-1,3%	+6,3%	-11,4%	+24,4%	-13,6%	

Примечание: Содержание в крови исследуемых показателей в контрольной группе (животные с моделированным СД, получавшие плацебо) принято за 100%

Таблица 4

Снижение показателей перекисного окисления липидов на фоне применения экстрактов (в %) исследуемых экстрактов в течение 15 дней в дозе 0,02 г/кг 3 раза в день по сравнению с контрольной группой

Экстракт	Объект исследования											
	Кровь		Печень		Сердце		Почки		Поджелудочная железа			
	ДК	МДА	ДК	МДА	ДК	МДА	ДК	МДА	ДК	МДА		
л. шелковницы б.	41,8	46,8	37,1	47,0	28,6	61,0	62,5	68,4	86,7	99,1		
т. донник л.	22,2	13,0	29,3	15,6	28,6	17,2	39,1	30,2	32,7	20,3		
л. ореха г.	22,9	49,5	33,7	46,3	22,3	48,3	53,9	62,38	48,6	63,1		
л. черники о.	29,6	47,9	37,1	47,9	29,4	63,3	64,1	69,2,	56,1	67,3		
ц. софоры я.	28,8	21,2	35,8	50,1	33,8	47,4	62,1	65,3	53,2	64,1		
ц. боярышника	30,3	42,9	35,0	50,0	39,4	53,9	49,2	66,9	46,4	59,7		
т. зверобоя п	28,2	46,2	36,9	46,8	23,4	40,9	55,7	68,2	54,7	69,8		

ДК – диеновые конъюгаты; МДА - малоновый диальдегид (p<0,001)

Таблица 5
 Снижение маркеров повреждения печени и почек на фоне применения экстрактов (в%) в течение 15 дней в дозе 0,02 г/кг 3 раза в день по сравнению с контрольной группой

Экстракт	Общий билирубин	Аланина минотрансфераза	Аспаргат аминокотрансфераза	Глутаминотрансфераза	Креатинин	Мочевая кислота
л. шелковицы б.	33,5*	8,6 [^]	10,7*	8,0 [^]	15,6*	12,6*
т. донник л.	17,3*	8,2*	2,8 [^]	3,1 [^]	5,4*	2,1 [^]
л. ореха г.	23,4*	12,7*	10,4*	6,1*	6,9*	14,7*
л. черники о.	27,4*	11,1 [^]	10,6*	8,7 [^]	21,8*	18,3*
ц. софоры я.	23,4*	11,3*	10,5*	7,0*	19,3*	13,6*
ц. боярышника п.	30,6*	12,6 [^]	12,4*	6,7 [^]	16,9*	9,9 [^]
т. зверобоя п	30,6*	12,6*	12,4*	6,7 [^]	21,8*	14,1 [^]

* - p < 0,01; [^] - p < 0,05

Как известно у больных с некомпенсированным СД длительная гипергликемия и сопутствующая ей гиперглюкогонемия приводит к снижению эффективности основного компенсаторного механизма регулирования содержания глюкозы в крови, и постепенно эту функцию берет на себя адренергическая система. Однако также известно, что при активации симпатической системы выделение инсулина снижается, что может привести к резкому повышению содержания глюкозы в крови, что весьма нежелательно для больных СД. Поэтому, учитывая важность адренергических влияний в патогенезе диабета, а также значительную роль адренорецепторов в экзоцитозе инсулина, мы исследовали влияние фитокомплекса «Антидиабет», экстрактов листьев черники обыкновенной, листьев шелковицы белой, травы зверобоя продырявленного, цветков боярышника пятипестичного, травы донника лекарственного, цветков софоры японской, листьев ореха грецкого на изменение содержания в крови С-пептида, являющегося стабильным маркером эндогенного инсулина.

Исследования проводились на модели скрытой формы аллоксанового СД на фоне сахарной нагрузки. Исследованиями Фоглия (Foglia V., 1971) было доказано, что развитие различных форм диабета зависит от количества неповрежденных β -клеток поджелудочной железы. В связи с тем, что у молодых особей островковая ткань поджелудочной железы имеет большую массу, а регенеративные процессы в ней более выражены, неполовозрелые крысы более устойчивы к действию аллоксана. Поэтому именно у них при введении диабетогенных доз аллоксана развивается состояние преддиабета или скрытая форма диабета. При этом, критериям нарушения толерантности к глюкозе по диабетогенному типу служил факт повышения уровня глюкозы в крови после введения 400 мг глюкозы на 100 г массы тела животного через 1 час более чем на 9,4 ммоль/л и через 2 ч. – более чем на 7,2 ммоль/л (Баранов В.Г., 1983). У этих животных на 7-й день наблюдалось снижение концентрации инсулина на 63,2%, С-пептида на 60% и повышение содержания глюкагона на 160%, понижение содержания гликогена в тканях печени и мышц бедра крыс соответственно на 82,8% и 88,5%. Все это свидетельствует о развитии СД.

На фоне этой модели СД применение фитокомплекса «Антидиабет» и полученных нами экстрактов совместно с препаратами активизирующими β_2 -адренорецепторы и блокирующими α -адренорецепторы приводит к закономерному увеличению концентрации

C-пептида в крови и к его снижению при активации α -адренорецепторов эпинефрином. Следовательно, исследуемые нами растительные средства непосредственно на адренорецепторное регулирование выделения инсулина не влияют.

Таким образом, резюмируя все вышесказанное, приходим к заключению, что исследуемые растительные средства в модели аллоканового диабета оказывали патогенетически обусловленное лечебное противодиабетическое действие. Выраженность патологического процесса на фоне галеновых препаратов этих растений смягчалось, что выражалось снижением летальности и улучшением физиологических показателей животных. Фитокомплекс «Антидиабет» и полученные экстракты ЛЧО, ЛШБ, ТЗП, цветков боярышника пятипестичного, ТДЛ, цветков софоры японской, ЛОГ наряду со снижением глюкозы и увеличением содержания инсулина и C-пептида в крови животных с повышением синтеза гликогена в тканях печени и мышц, они улучшали его липидный профиль, повышая содержание антиатерогенных липопротеидов и понижая содержание атерогенных липопротеидов, улучшали функциональное состояние печени и почек. Они оказывали выраженное антиоксидантное действие, снижая содержание ДК и МДА в крови, в тканях жизненно важных органов.

Полученные результаты позволяют утверждать, что в механизме сахароснижающего действия исследуемых растительных средств лежит в первую очередь улучшение состояния мембран клеток, что повышает доступ глюкозы в ткани, немаловажное значение имеет также повышение регенеративных и репаративных процессов β -клеток поджелудочной железы, что подтверждается повышением экзоцитоза инсулина. Активация инкретин-антиинкретиновой системы под действием растительных средств является дополнительным фактором механизма сахароснижающего действия этих средств.

ВЫВОДЫ

1. Эффективная доза галеновых препаратов исследованных растений (соотношение 1:10), за исключением тысячелистника Шовица оказывают значительный гипогликемический эффект разной степени выраженности у животных, находящихся в интактном состоянии. При повышенном содержании глюкозы в крови на фоне сахарной нагрузки их гипогликемический эффект возрастает.

2. Тяжесть протекания патологического процесса в острой, хронической и скрытой форме сахарного диабета зависит от дозы, срока и формы введения аллоксана. Отличительной особенностью нашей модификации от классических моделей является более низкий (на 36%) процент летальных исходов, что позволяет длительно наблюдать эксперимент.
3. Полученные фитокомплекс «Антидиабет» и экстракты листьев черники обыкновенной, листьев шелковицы белой, травы зверобоя продырявленного, цветков боярышника пятипестичного, травы донника лекарственного, цветков софоры японской, листьев ореха грецкого, оказывая действие на звенья патогенеза, способствуют регенерации β -клеток поджелудочной железы, снижают жесткость фосфолипидных мембран клеток периферических тканей, восстанавливают поражение печени и почек, тем самым положительно влияют на течение острого и хронического аллоксанового диабета.
4. Созданный нами новый фитокомплекс «Антидиабет» по сравнению со сбором «Мирфазин» способствует снижению глюкозы в крови на 4,2%, повышению гликогена в печени и мышцах бедра соответственно на 5,7% и 12,3% больше, чем сбор «Мирфазин», таким образом, обладая более эффективным сахароснижающим действием, является более перспективным растительным препаратом для лечения СД.
5. Предлагаемый нами фитокомплекс «Антидиабет» и настой листьев шелковицы белой по сравнению со сбором «Мирфазин» соответственно на 32,0%, 28,0% больше снижают летальность и на 27,9% и 9,8% больше увеличивают вес животных.
6. На модели аллоксанового диабета установлено, что в плазме крови животных фитокомплекс «Антидиабет» повышает содержание инсулина на 170,0%, а С-пептида на 174,0% и понижает содержание глюкагона на 21,0% более активно, чем сбор «Мирфазин».
7. При комбинированном применении с глибенкламидом фитокомплекс «Антидиабет», у животных, с моделированным сахарным диабетом усиливает сахароснижающий эффект последнего. Однако, применение фитокомплекса «Антидиабет» у животных в интактном состоянии, которые получали высокие дозы глибенкламида, предотвращает развитие гипогликемической комы,

не позволяя снижаться содержанию глюкозы в крови более чем на 29,6% в течение суток.

8. Установлено, что в крови животных, моделированных СД экстракты листьев черники обыкновенной, листьев шелковицы белой, травы зверобоя продырявленного, цветков боярышника пятипестичного, травы донника лекарственного, цветков софоры японской, листьев ореха грецкого активно снижают содержание глюкозы и вызывают положительное изменение липидного спектра в крови. При этом они, незначительно снижая содержание общего холестерина, уменьшают концентрацию атерогенных липопротеинов – ЛПОНП, ЛПНП и повышают содержание антиатерогенного ЛПВН. Содержание триглицеридов и СЖК также снижается.
9. Экстракты листьев черники обыкновенной, листьев шелковицы белой, травы зверобоя продырявленного, цветков боярышника пятипестичного, травы донника лекарственного, цветков софоры японской, листьев ореха грецкого снижают интенсивность оксидативного стресса, уменьшая повышенную концентрацию продуктов ПОЛ в крови и органах (печень, почки, сердце и поджелудочная железа) и одновременно устраняют функциональную недостаточность энзимсинтезирующих звеньев печени, повышают его антиоксическое свойство и улучшают маркеры поражения почек.
10. Применение исследуемых растительных средств совместно с препаратами активизирующими β_2 -адренорецепторы и блокирующими α -адренорецепторы приводит к закономерному увеличению концентрации С-пептида в крови и снижению при активации α -адренорецепторов эпинефрином, следовательно адренергическое регулирование секреции инсулина не изменяют.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Новый растительный сбор – фитокомплекс «Антидиабет» и экстракты листьев черники обыкновенной, листьев шелковицы белой, травы зверобоя продырявленного, цветков боярышника пятипестичного, травы донника лекарственного, цветков софоры японской, листьев ореха грецкого и их лекарственные препараты, позволят частично решить в Азербайджане проблему обеспечения больных СД дешевыми, но качественными препаратами на основе местного сырья.

2. Сведения о растениях с сахароснижающим действием, полученные в результате скрининга сахароснижающего действия некоторых видов флоры Азербайджана являются ценным материалом для целенаправленного исследования с целью разработки новых противодиабетических препаратов и биологически активных пищевых добавок для диетического питания и профилактики СД и его осложнений.
3. Полученные нами растительные галеновые препараты и фитокомплекс «Антидиабет» предлагаются для использования в качестве монопрепаратов при легких формах СД 2-го типа и для комплексного применения при средних и тяжелых формах СД.
4. Фитокомплекс «Антидиабет» сглаживает резкие перепады содержания глюкозы в крови, поэтому при совместном применении с синтетическими сахароснижающими препаратами и препаратами экзогенного инсулина позволит предупредить эпизоды глубокой гипогликемии, неизбежно сопровождающие их применение).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Перспективы изучения лекарственных растений Азербайджана с сахароснижающим действием // Здоровье, Баку, 2005, №4, с.138-141
2. Лекарственные растения с сахароснижающим действием и их распространение в Азербайджане // Здоровье, Баку, 2005, №9, с.28-31
3. Исследование препаратов лекарственных растений флоры Азербайджана с гипогликемическим действием на фоне сахарной нагрузки в эксперименте // Здоровье, Баку, 2006, №4, с.194 - 196 (соавт. Гараев Г.Ш., Гулиева С.)
4. Возможности использования лекарственных растений при сахарном диабете / Материалы конф. посвященной 85-летию Т.А.Алиева, Баку, 2006, с.288-289
5. Исследование препаратов некоторых видов растений на выявление гипогликемического действия // Biomedisina, Баку, 2007, №4. с.27-32
6. Исследование гипогликемического действия галеновых препаратов некоторых видов растений // Здоровье, Баку, 2008, №1, с.137- 153
7. Исследование гипогликемического действия некоторых лекарственных растений, содержащих флавоноиды // Проблемы физиологии и

- биохимии, Баку, 2008, Т26, с.237-248 (соавт. Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С.)
8. Исследование гипогликемического действия растений, применяемых при различных заболеваниях // Здоровье, Баку, 2008, №6, с.123- 134 (соавт. Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С.)
 9. Исследование гипогликемического действия фитопрепаратов на фоне сахарной нагрузки // Metabolizm, Баку, 2008, Т9, №2, с. 31-41 (соавт. Гараев Г.Ш., Гулиев Н.О.)
 10. Исследование донника лекарственного в качестве противодиабетического средства / Материалы конф. посвященной 75-летию з.д.н., проф. А.Ахундбейли. Баку, 2008. с.226-229 (соавт. Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С.)
 11. Сравнительное фармакологическое исследование антидиабетического действия некоторых фитопрепаратов // Azərbaycan Tibb Jurnalı, Баку, 2008, № 4, с.40-43
 12. Действие экстракта листьев шелковицы белой на течение патологического процесса, моделированного аллоксаном сахарного диабета // Экспериментальная и клиническая медицина, Тбилиси, 2009, №2 (46), с.32-37
 13. Возможности использования лекарственных растений для профилактики развития СД и его поздних осложнений // Медицинские новости Грузии (Georgian Medical News), Тбилиси-New York, 2009, №5 (170), с. 110-114 (соавт. Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С.)
 14. Действия экстракта листьев черники обыкновенной на течение патологического процесса аллоксаниндуцированного сахарного диабета // Фундаментальные исследования, Москва, 2010, №4, с.36-43. Медицинские науки, Москва (соавт. Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С.)
 15. Антидиабетическое действие экстракта цветков софоры японской // Фармакологія та лікарська токсикологія, Киев, Украина, 2010, № 6 (19) с.13-17. (соавт. Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С.)
 16. Исследование антидиабетических свойств экстракта травы зверобоя продырявленного // Украинский биофармацевтический журнал, Харьков , №1 (6) 2010, с. 30-34
 17. Исследование антиоксидантного действия экстрактов некоторых флавоноидсодержащих растений на модели аллоксанового диабета / Здоровье семьи-XXI век. Материалы XIV международной научной конференции. Рим, 2010, с.138-141 (соавт. Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С.)

18. «Антидиабет» – растительный лекарственный сбор на основе флоры Азербайджана (Результаты фармакологического исследования) / Мат.междун.науч. конф. посвященной 80-летию Азерб. Мед. Университа. Баку, 2010, с.451-452 (соавт. Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С.)
19. Выявление антиоксидантного действия экстракта цветков боярышника при экспериментальном сахарном диабете / Мат. междун. науч. конф. посвященной 80-летию Азерб. Мед. Университа. Баку, 2010, с 450-451
20. Исследование действия экстракта травы донника лекарственного на течение патологического процесса, моделированного аллоксаном сахарного диабета // Фармация Казахстана, Алматы, 2011, №4, с. 28-31. (соавт. Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С.)
21. Действие экстракта цветков боярышника на течение патологического процесса в эксперименте на модели сахарного диабета // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук, Москва, 2011, №4 (27), с. 284-288 (соавт. Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С.)
22. Влияние растительных средств на адренергическое регулирование выделения инсулина β -клетками поджелудочной железы в условиях диабета моделированного аллоксаном // Проблемы физиологии и биохимии, Баку, 2011, Т29, с.177-184 (соавт. Гараев Г.Ш., Гусейнова Г.А., Полухова Ш.М.)
23. Сахарный диабет как медико-социальная проблема // Здоровье, Баку, 2012, № 5, с. 35-38
24. Современное понимание этиопатогенеза сахарного диабета // *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, Баку, 2012, №4, с. 115-119 (соавт. Мамедгасанов Р.М.)
25. Исследование влияния экстракта *Morus alba* на течение экспериментального сахарного диабета // Украинский журнал клинической и лабораторной медицины, Луганск, 2012, №4, с.228-232
26. Некоторые механизмы сахароснижающего действия фитокомпозиции «Антидиабет», изготовленного на основе лекарственных растений Азербайджана / Сборник материалов международной научно-практической конференции «Фармацевтические и медицинские науки», Днепропетровск, 15-16 января 2013, с. 6-11 (соавт. Гараев Г.Ш.)
27. Изучение фармакологического действия фитокомплекса «Антидиабет» и экстрактов растительного происхождения // *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, Баку, 2013, № 2, с.110-116

28. A Comparative Pharmacological Study of the Effect of "Antidiabetic" Phyto-Complex and the Galenicals of White Mulberry Leaves and Sweet-Clover Grass on Clinical Course of the Alloxan-Induced Diabetic Model // *World Applied Sciences Journal*, Москва, 2013, № 25 (12), pp. 1664-1668
29. Изучение действия фитокомплекса «Антидиабет» и сбора «Мирфазин» на содержание гликогена в печени и мышечной ткани // *Вестник Российской военно-медицинской академии*, Санкт-Петербург, 2013, № 4 (44), с.172-174
30. Изучение действия галеновых препаратов листьев шелковицы белой на состояние аллоксанмоделированных животных / Материалы Международной научно-практической конференции в сборнике «Современное состояние естественных и технических наук», Москва, 2013, №12, с. 75-76
31. Сравнительное исследование различных моделей аллоксаниндуцированного сахарного диабета // *Казанский Медицинский Журнал*, Казань, 2013, Т.94, № 6, с. 915-919
32. Моделирование аллоксаном скрытой формы сахарного диабета // *Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri*, Баку, 2013, №2, с.135-138 (соавт. Полухова Ш.М., Ханум Айдын кызы)
33. Действие настоя травы донника лекарственного на физиологические реакции животных с аллоксаниндуцированным СД // *Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri*, Баку, 2013, №3, с. 168-173 (соавт. Полухова Ш.М., Ханум Айдын кызы)
34. Сравнительное фармакологическое исследование действия сбора «Антидиабет», галеновых препаратов листьев шелковицы белой и травы донника лекарственного // *AMEA-nın Xəbərləri. Biologiya elmləri seriyası*, Баку, 2013, cild 68, №2, s.125-130 (соавт. Гапарев Г.Ш.)
35. Исследование галеновых препаратов некоторых растений на фоне аллоксанового диабета / *Azərbaycan Tibb Universiteti əməkdaşlarının elmi - tədqiqat işlərinin yekunlarına həsr edilmiş "Təbabətin aktual problemləri" mövzusunda elmi konfransın materialları*. Bakı, 2014. с. 301-302
36. Antidiabetic action of leaves of a *İuglans Regia L* / *Proceedings of the 1st European Conference on Innovations in Technical and Natural Sciences*. «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education. Vienna, 2014. pp.111-114 (соавт. Гапарев Г.Ш.)

37. Effect of extracts of some medicinal plants on lipid metabolism (experimental studies) / The collection includes the 2d the International Scientific-Practical Conference on the Humanities and the Natural Science Held by SCIEURO in London, 26-27 December 2014. pp.39-44 (coавт. Гараев Г.ИИ.)

**DIABETƏLEYHİNƏ BİTKİ MƏNŞƏLİ YIĞINTI VƏ
EKSTRAKTLARIN FARMAKOLOJİ TƏSİRİ
(eksperimental tədqiqat)**

XÜLASƏ

İntakt vəziyyətdə və şəkər yüklənməsi fonunda heyvanlar üzərində aparılmış skrining nəticəsində Azərbaycan florasına məxsus 30 növ bitkidə şəkərsalıcı təsir aşkar edilmişdir. Skriningin nəticələrinə görə "Antidiabet" fitokompleksi adlı bitki mənşəli diabet əleyhinə dərman yığımı yaradılmışdır və ağ tut ağacı yarpaqlarının, dərman xəşəmbülü otunun, yunan qozu yarpaqlarının, adi qaragilə yarpaqlarının, yapon soforası çiçəklərinin, yemişan çiçəklərinin, dazı otunun ekstraktları alınmışdır və onların şəkərli diabetin (ŞD) alloksan ilə yaradılmış modeli üzərində həmin xəstəliyin patogenezinə təsiri öyrənilmişdir.

Plasebo nəzarətli tədqiqatların nəticələri göstərmişdir ki, "Antidiabet" yığımı "Mirfazin" yığımı ilə müqayisədə ŞD-lə modelləşdirilmiş heyvanların ölüm sayını 32%-dən çox aşağı salır, bədən kütləsini 27,9%-dən çox artırır, qan plazmasında qlükozanın miqdarını 4,2%-dən çox aşağı salır, insulinin və C-peptidin miqdarını müvafiq olaraq 170,0 və 173,3%-dən daha çox artırır. O, "Mirfazinnən" qaraciyər və əzələ toxumasında qlikogenin miqdarını 5,7% və 12,3%-dən çox artırır və eyni zamanda heyvanların qan plazmasında qlükaqonun miqdarını 21%-dən, çox aşağı salır. "Antidiabet" qlibenklamid preparatı ilə birgə təyin edilərsə ŞD-lə modelləşdirilmiş heyvanların qanda qlükozanın miqdarı yüksək olduqda sonuncunun effektivini artırır, lakin qanda şəkərin miqdarının kəskin azalması fonunda, dərin hipoqlikemiya halının inkişafının qarşısını alır.

Tədqiqatlar aşkar etmişdir ki, alınmış ekstraktların diabetəleyhinə təsir mexanizmində əhəmiyyətli rolu onları hipoqlikemik, antioksidant təsiri, qanın lipid profilinin yaxşılaşması, qaraciyər və böyrəklərin funksional vəziyyətini əks etdirən biokimyəvi markörlərin yaxşılaşdırmaşı oynayır.

Alınmış nəticələr fərz etməyə imkan verir ki, tədqiq edilən bitki mənşəli qalen preparatlarının təsir mexanizmində ilk növbədə flavonoid komponentlərinin və digər bioloji aktiv birləşmələr kompleksinin təsiri nəticəsində hüceyrə membranlarının vəziyyətinin yaxşılaşması və bu səbəbdən qlükozanın toxumalara girişinin artması nəticəsində əmələ gələn

effekt əsas rol oynayır. İnsulinin ekzositozunun artımıyla təsdiq edilən β - hüceyrələrində regenerativ və reparativ proseslərin artması digər mühüm mexanizmdir. Orqanizmin çox mürəkkəb olan inkretin-antiinkretin sisteminin aktivləşdirilməsi onların şəkərsalıcı təsir mexanizmin əlavə amilidir. Tədqiqatlar göstərmişdir ki, insulinin xaric olmasında mühüm rol oynayan adreno reseptorun nizamına onlar bilavasitə təsir göstərmirlər.

Rena Enver qizi Jafarova

**PHARMACOLOGICAL ACTION OF ANTIDIABETIC
COLLECTION AND VEGETABLE ORIGIN EXTRACTS
(experimental study)**

SUMMARY

As a result of screening on intact animals and on the background of the sugar load of Azerbaijan flora have been identified 30 species of plants with hypoglycemic effect. According to the results of screening we have created a drug collection – phytocomplex "*Antidiabet*" and obtained extracts of white mulberry leaves and, grass melilot, walnut leaves, leaves of bilberry, *Sophora japonica* flowers, hawthorn pentagyna flowers, herb St. John's wort and on alloxan modeling diabetes studied their effect on the pathogenesis of diabetes.

According to the results of placebo-controlled studies have shown that the collection "*Antidiabet*" reduces mortality diabetes-modeling animals on 32%, increases their weight on 27.9%, decreases glucose level in plasma by 4.2% and increases insulin and C-peptide, respectively 170.0 and 173.3% more than the collection of "*Mirfazin*". It increases content of glycogen in the liver and muscles by 5.7 and 12.3% and simultaneously lowers glucagon in the blood plasma of animals by 21 % more than the collection of "*Mirfazin*". "*Antidiabet*" in combination with glibenclamide at a high level of glucose in the blood of animals with modeling diabetes potentiates the effect of the drug, and at low level of blood sugar, suppresses the development of deep hypoglycemia.

Studies have shown that the mechanism of antidiabetic action obtained extracts the important role played their hypoglycemic and antioxidant action, improving blood lipid profile and biochemical markers showing the functional state of the liver and kidneys.

These results suggest that the mechanism of hypoglycemic action studied herbal remedies is primarily an antioxidant effect of flavonoids components, which together with the accompanying biologically active compounds to improve the condition of cell membranes, which increases the access of glucose in tissue. Equally important is increasing the regenerative and reparative processes of β -cells of the pancreas, as evidenced by an increase in insulin exocytose. Activation of incretin-antiincretin system under the action of herbal remedies is an additional factor in the mechanism of their hypoglycemic action. Studies have shown that on adrenoceptor regulation of insulin secretion they are not directly affected.

Сокращения

АО – антиоксидант
ДК – диеновые конъюгаты
ЛОГ – листья ореха грецкого
ЛПВН – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
ЛС – лекарственные растения
ЛЧО – листья черники обыкновенной
ЛШБ – листья шелковицы белой
МДА – малоновый диальдегид
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РП – растительного происхождения
СД – сахарный диабет
СЖК – свободные жирные кислоты
ТДН – трава донника лекарственного
ТЗП – трава зверобоя продырявленного
ALT – аланинаминотрансфераза
AST – аспаратаминотрансфераза
GLUT-1 – инсулинозависимый белок-транспортер глюкозы 1 типа
GLUT-4 – инсулинозависимый белок-транспортер глюкозы 4 типа

Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Sifariş 606 Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

AZƏRB.
SƏ

İLİKASI
İYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

RƏNA ƏNVƏR QIZI CƏFƏROVA

**DİABETƏLEYHİNƏ BİTKİ MƏNŞƏLİ YIĞINTI VƏ
EKSTRAKTLARIN FARMAKOLOJİ TƏSİRİ
(EKSPERİMENTAL TƏDQIQAT)**

3209.01 – “Farmakologiya, klinik farmakologiya”

Biologiya üzrə elmlər doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2015